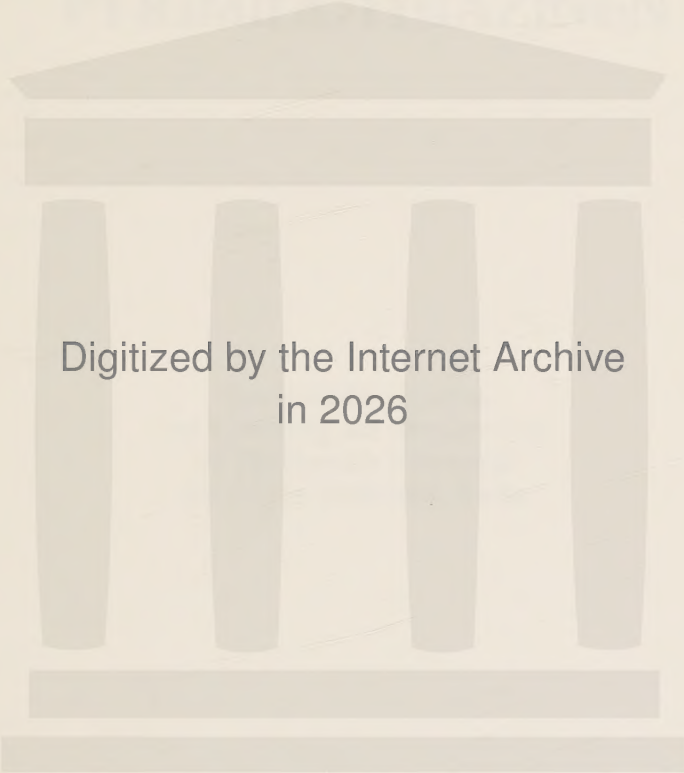


9 - DEAZAPURINE AUS PYRIMIDOTHIAZINEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Annegret Mutschall
aus Sommerfeld

Berlin 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

9 - DEAZAPURINE AUS PYRIMIDOTHIAZINEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Annegret Motschall
aus Sommerfeld

Berlin 1976



1. Gutachter: Prof. Dr. H. Fenner

2. Gutachter: Prof. Dr. R. Hänsel

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 10. 1976

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen
Institut der Freien Universität Berlin auf
Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr.
H. Fenner durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. H. Fenner danke ich für die
großzügige Unterstützung.

FÜR MEINE ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

<u>Theoretischer Teil</u>	<u>Seite</u>
Einleitung	1
1. Synthese von Pyrimido [4,5-b][1,4]-thiazinen . .	5
1.2. Reaktionen aliphatischer α -Halogenketone zu Pyrimidothiazinen	7
1.3. Synthese und Reaktionen von Pyrimido-thiazinon-Derivaten	13
1.4. Synthese und Eigenschaften von 1,3-Dimethyl- 6-carbäthoxy-pyrimidothiazin	23
1.5. Prototropie bei Pyrimidothiazin-Derivaten . .	25
2. Pyrrolopyrimidine aus Pyrimidothiazinen . . .	44
Zusammenfassung	56
Experimenteller Teil	59

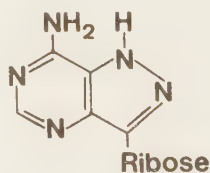
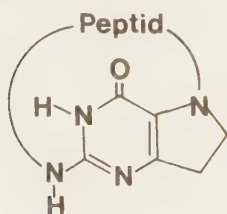
THEORETISCHER TEIL

E I N L E I T U N G

Natürlich vorkommende sowie partialsynthetisch oder synthetisch zugängliche Deazapurine haben sich als pharmakologisch interessante Substanzen erwiesen: wegen ihrer antineoplastischen Wirksamkeit und ihrer spezifischen Inhibitor-Aktivität gegenüber Xanthinoxidase. Die Modifikationen der Purinstruktur führen im Falle des Austausches der Hydroxyl-Gruppe im Hypoxanthin durch eine Mercapto-Gruppe zum *P u r i n e t h o l*, das einen festen Platz in der Therapie maligner Tumoren hat und als Immunsuppressivum verwendet wird. Die pharmakologische Bedeutung dieser Substanzklasse steht erneut zur Diskussion, nachdem es gelang, aus *Streptomyces*-Arten Pyrrolopyrimidin-Nucleoside mit antibiotischer Aktivität zu isolieren. Tubercidin ¹⁾, Toyocamycin ²⁾ u.a. 7-Deaza-analoge Adenosinderivate können aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit biologischen Substraten in die RNS-Biosynthese eingreifen, unterliegen jedoch nicht dem für Adenosin typischen Metabolismus. In solchen Substanzen mit geringfügigen molekularen Abwandlungen sind die für eine Interaktion mit dem biologischen System essentiellen Moleküleigenschaften nicht oder kaum verändert, dagegen bewirken die Unterschiede in ihren bio-reaktiven Partialstrukturen eine Stabilität gegenüber Hydroxylierungsreaktionen, wodurch eine substratähnliche Inaktivierung verhindert wird.

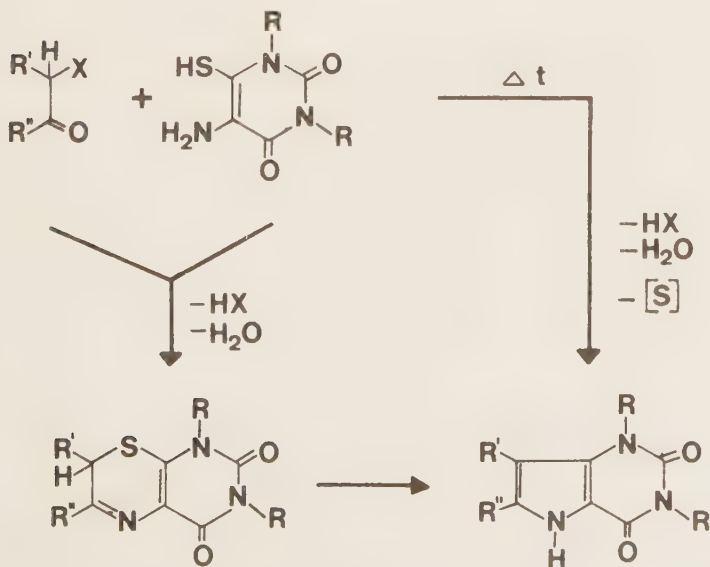


Neben Verbindungen aus der Reihe der 7-Deazapurine wurden auch Vertreter der isomeren 9-Deazapurine aufgefunden, die eine ähnliche biologische Aktivität aufweisen; z.B. Viomycin oder Formycin^{3,4)}, das anstelle eines C-Atoms in Position 8 ein N-Atom aufweist und somit das Ringgerüst des Allopurinols. Im antineoplastisch wirkenden Formycin ist die Ribose mit dem abgewandelten Purinsystem über das C(9) verknüpft.



Ausgehend von diesen hinsichtlich ihrer Struktur und Wirksamkeit in der Literatur⁵⁻⁸⁾ umfassend dokumentierten Substanzklassen wurde die Synthese von 9-Deazapurinen ausführlich untersucht, aufbauend auf Arbeiten von FENNER et al.^{9,10)}, in denen ein allgemeiner Weg zur Synthese dieses Ringsystems beschrieben worden war. Von anderen Autoren¹¹⁻¹⁷⁾ ausgearbeitete Synthesen erweisen sich als langwierig und nicht allgemein anwendbar, während durch Variation der α -Halogencarbonyl-Komponente bei der Umsetzung mit 6-Thiouramil unterschiedlich substituierte Pyrrolopyrimidine zugänglich sind.

Wie gezeigt werden konnte, entstehen die 9-Deazapurine durch Schwefel-Eliminierung aus Pyrimido [4,5-b] [1,4]-thiazinen:

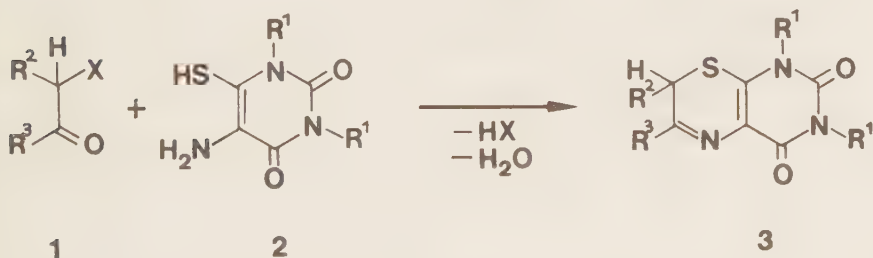


Die für diesen Syntheseweg der Pyrrolopyrimidine beschriebenen Reaktionsbedingungen sollten mit dem Ziel einer genaueren Charakterisierung von Substituenteneffekten und möglichen Variationen im Pyrrol-Ringsystem untersucht werden, vor allem unter dem Aspekt der Einführung von Substituenten, die für eine mögliche biologische Aktivität aussichtsreich erscheinen. Darüber hinaus sollte diese Arbeit auch eine Aufklärung der Abhängigkeit von Substituenteneinflüssen auf die Schwefel-Eliminierung möglich machen und so zu einem besseren Verständnis dieses ungewöhnlichen Reaktionsverlaufes beitragen.

1. SYNTHESE VON PYRIMIDO [4,5-b] [1,4]-THIAZINEN

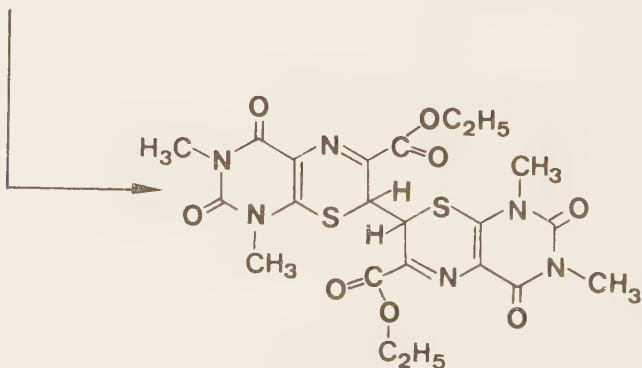
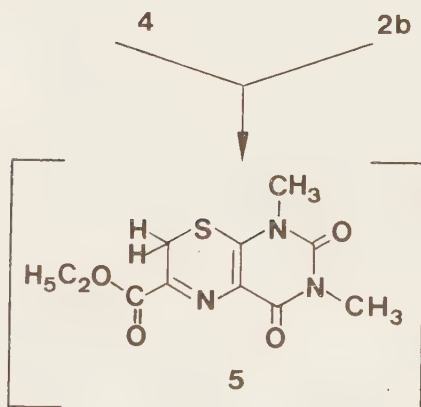
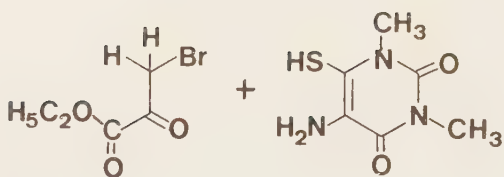
In Analogie zu den für Lumazin- und Dihydropteridin-Derivate beschriebenen Synthesewegen^{18,19)} wurden von FENNER u. H.

MOTSCHALL⁹⁾ 6-Tiouramil (**2a** ; $R^1 = H$) oder 1,3-Dimethyl-6-thiouramil (**2b** ; $R^1 = CH_3$) mit α -halogenierten Carbonylverbindungen **1** ($R^2 = H, CH_3, C_6H_5$; $R^3 = C_6H_5$; $X = Br$ bzw. $X = Cl$) zu Pyrimido [4,5-b] [1,4]-thiazin-Derivaten **3** umgesetzt.



Dabei wurden die Reaktionspartner in Äthanol/Wasser mit Natriumacetatpuffer, in Methanol oder Dimethylformamid (DMFA) rückfließend erhitzt. Nach dieser Methode konnten stabile Endprodukte vom Typ **3** nur dann isoliert werden, wenn es sich bei den eingesetzten α -halogenierten Ketonen um aromatische Ketone handelte. Beim Einsatz von aliphatischen Ketonen führten diese Reaktionsbedingungen nicht zu analogen Pyrimidothiazinen.

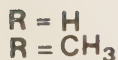
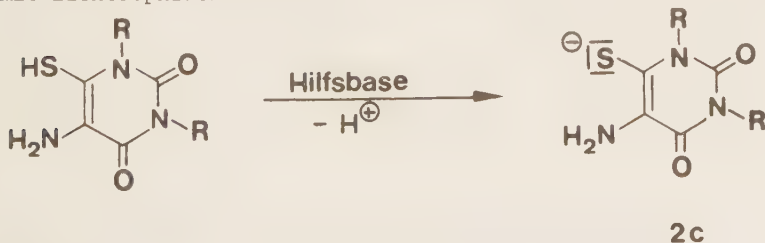
Auch bei der Umsetzung von **2b** mit Brom-brenztraubensäure-äthylester (**4**) entstand unter diesen Reaktionsbedingungen nicht das entsprechende Pyrimidothiazin-Derivat **5**, vielmehr wurde eine Substanz isoliert, der aufgrund spektroskopischer Daten die Struktur des Dimeren **6** zuzuordnen war.



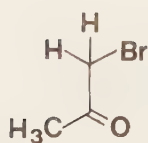
Es wurde daher versucht, unter variierten Reaktionsbedingungen aliphatisch substituierte α -Halogenketone zu Pyrimidothiazinen vom Typ **3** zu kondensieren.

1.2. REAKTIONEN ALIPHATISCHER α -HALOGENKETONE ZU PYRIMIDO- THIAZINEN

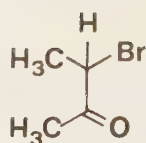
Zunächst wurde versucht, durch Änderung des Reaktionsmediums den Reaktionsverlauf in der gewünschten Weise zu beeinflussen, insbesondere durch Kontrolle des pH-Wertes. Es zeigte sich nach einer Reihe von Versuchen, daß DMSO das geeignete Lösungsmittel für diese Reaktion ist, da hierbei nur geringe Mengen Lösungsmittel erforderlich sind, um ein sauberes und einheitliches Endprodukt zu erhalten. Bei der Umsetzung von **2** mit α -Halogenketonen setzt man entweder dessen Ammoniumsalz oder zusätzlich eine Hilfsbase, z.B. Methylamin ein. Unter diesen Bedingungen liegt Thiouramil als Anion **2c** vor, und daher stellt der Schwefel als reaktionsfähiges nucleophiles Zentrum den bevorzugten Angriffsort bei der Umsetzung mit Elektrophilen dar.



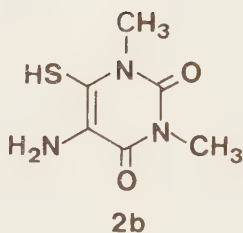
Bei der Reaktion von Bromaceton (**7**) mit **2b** unter Verwendung von Methylamin als Hilfsbase wurde eine kristalline, an der Luft stabile Substanz erhalten und als **8** identifiziert. Ausgehend von 3-Brom-butan-2-on (**9**) ließ sich in gleicher Weise das Pyrimidothiazin-Derivat **10** darstellen.



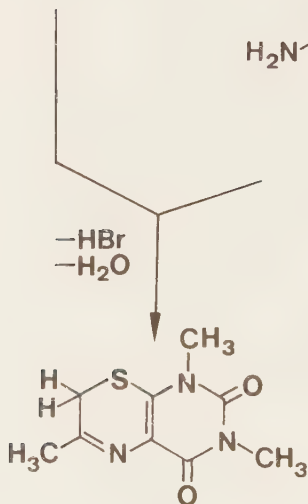
7



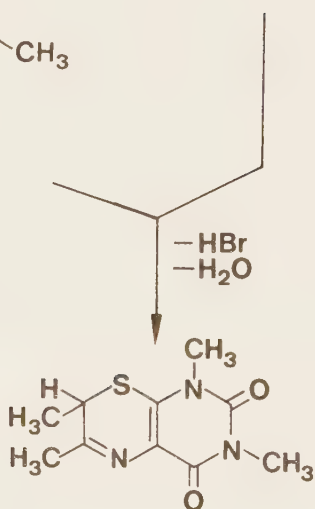
9



2b



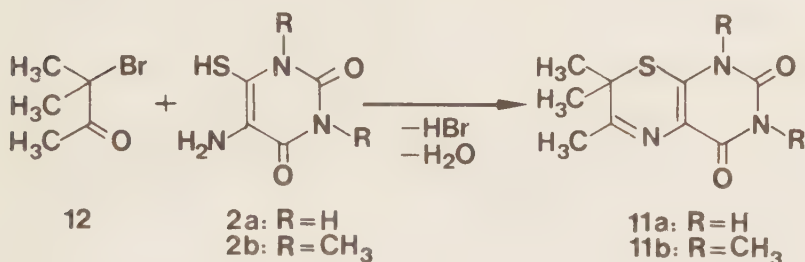
8



10

Neben 6,7-disubstituierten Pyrimidothiazinen von Typ **3** (Beispiele: **8** und **10**) waren aus verschiedenen Gründen 7,7-disubstituierte Verbindungen von Interesse. Die Blockierung der Prototropie läßt eine eindeutige Zuordnung der 7,8-Dihydrostruktur durch spektrale Daten zu und erlaubt einen Vergleich mit den übrigen 6- bzw. 6,7-Alkylverbindungen. Für die Ermittlung der Substituenteneffekte bei der Synthese von Pyrrolopyrimidinen durch Schwefel-Eliminierung von Pyrimidothiazinen nehmen die in Position 7 blockierten Verbindungen eine Schlüsselstellung ein.

Um zu den gewünschten Pyrimidothiazinen **11a**, **11b** zu gelangen, wurde **2a** bzw. **2b** mit α -Brom-isopropyl-methyl-keton (**12**) in DMSO umgesetzt.



Bei diesen Reaktionen stellte sich heraus, daß sich erwartungsgemäß mit zunehmender Anzahl von Methylgruppen bei den α -Brom-Ketonen die Ausbeuten verbesserten.

Die auf diese Weise hergestellten aliphatisch substituierten Pyrimidothiazine **8**, **10**, **11a**, **11b** ließen sich durch Elementaranalysen, massen- und NMR-spektroskopische Untersuchungen eindeutig charakterisieren.

Abb. 1: ¹H-NMR-Spektrum von **10** in CF₃COOH

$\delta = 4,56$ ppm (q; J=7 Hz; -C(7)-H) $\delta = 3,75$ ppm/3,58 ppm
 (jeweils (s); N(3)-CH₃/N(1)-CH₃) $\delta = 2,98$ ppm
 (s; C(6)-CH₃) $\delta = 1,78$ ppm (d; J=7 Hz; C(7)-CH₃)

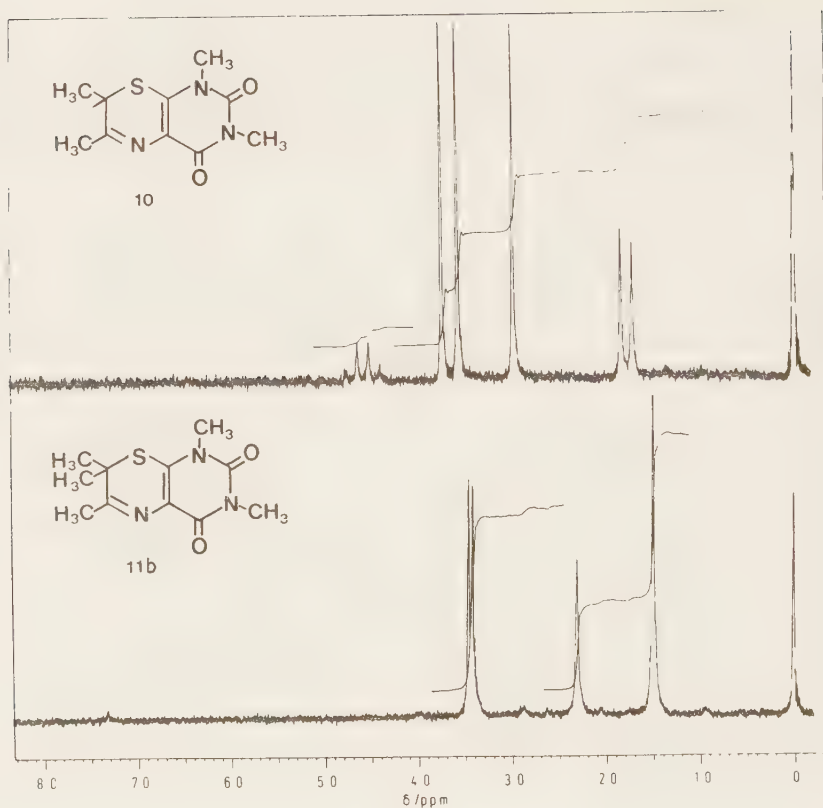
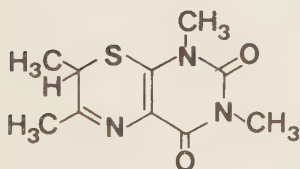


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von **11 b** in CDCl_3

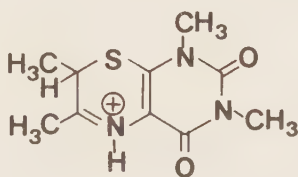
$\delta = 3,46 \text{ ppm} / 3,42 \text{ ppm}$ (jeweils (s); $\text{N}(3)\text{-CH}_3 /$
 $\text{N}(1)\text{-CH}_3$) $\delta = 2,30 \text{ ppm}$ (s; $\text{C}(6)\text{-CH}_3$)
 $\delta = 1,48 \text{ ppm}$ (s; $\text{C}(7)\text{-(CH}_3)_2$)

Als weiterer Beweis für eine Zuordnung der 6,7-Dimethylverbindung zur Reihe der 7,8-Dihydropteridin-Analogen bzw. Dihydrolumazin-Analogen kann ein Vergleich der Neutralspektren und ihrer Kationen mit entsprechenden Dihydropteridinen angesehen werden.

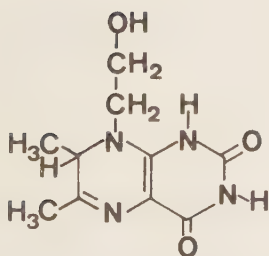
Die für Dihydropteridine charakteristische bathochrome Verschiebung des langwelligen Maximums bei Protonierung am N(5) zeigt sich auch beim Ersatz von N(8) durch eine isovalente Gruppe:



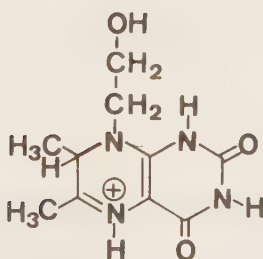
λ_{max} : 322 nm
275 nm



λ_{max} : 353 nm
255 nm



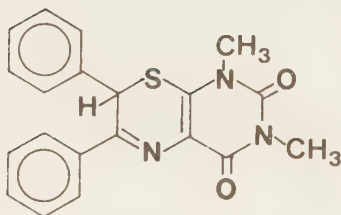
λ_{max} : 309 nm
275 nm



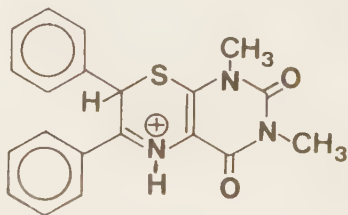
λ_{max} : 345 nm
270 nm

6,7-Dimethyl-dihydrolumazin-Derivate zeigen ebenfalls diese bathochrome Verschiebung um ca. 35 nm (309 nm bzw. 345 nm).

Ähnliche spektrale Eigenschaften lassen sich qualitativ auch bei 6,7-Diphenyl-Derivaten aus der Pyrimidothiazin- bzw. Dihydropteridin-Reihe finden: auch hier beträgt die bathochrome Verschiebung beim Übergang vom Neutramolekül zum Kation ca. 35 nm (in Klammern: Werte für Dihydropteridine ²⁰⁾).



λ_{max} : 368 nm
(373 nm)

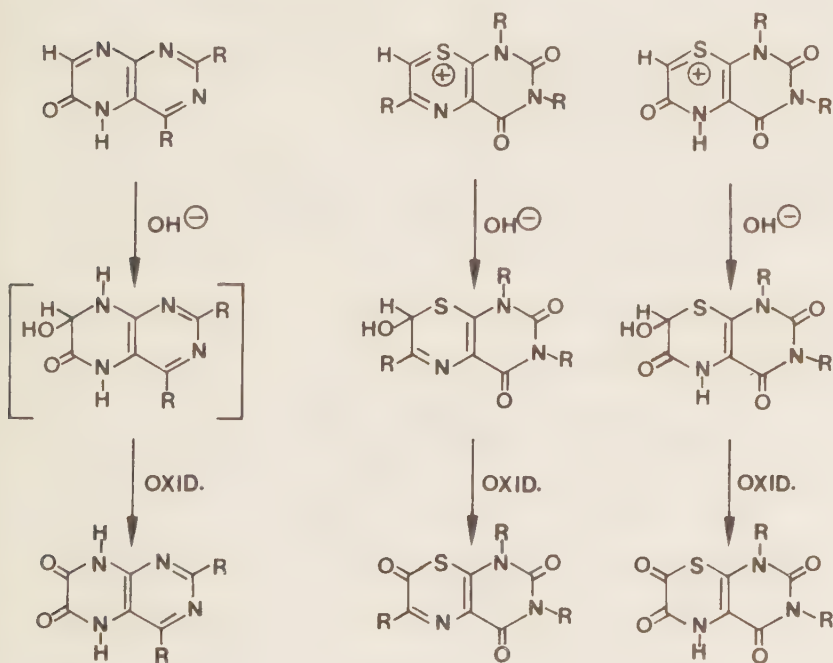


λ_{max} : 410 nm
(410 nm)

Durch den Vergleich der Elektronenspektren von Dihydropteridinen und ihren Schwefel-Analogen wird auch in der Reihe der aliphatisch substituierten Verbindungen die enge Strukturverwandtschaft beider Systeme deutlich, wie durch weitere spektroskopische Daten gezeigt werden konnte ²¹⁾.

1.3. SYNTHESE UND REAKTIONEN VON PYRIMIDO-THIAZINON-DERIVATEN

Aus Untersuchungen von A. ALBERT und Mitarbeitern ²²⁾ ist bekannt, daß 6-Hydroxy-pteridine mit nucleophilen Substraten unter Addition reagieren können. Dieser Reaktionsverlauf entspricht dem Verhalten von Thiazonium-Kationen, die aus Pyrimido-dihydro-thiazinen zugänglich sind ²⁰⁾.

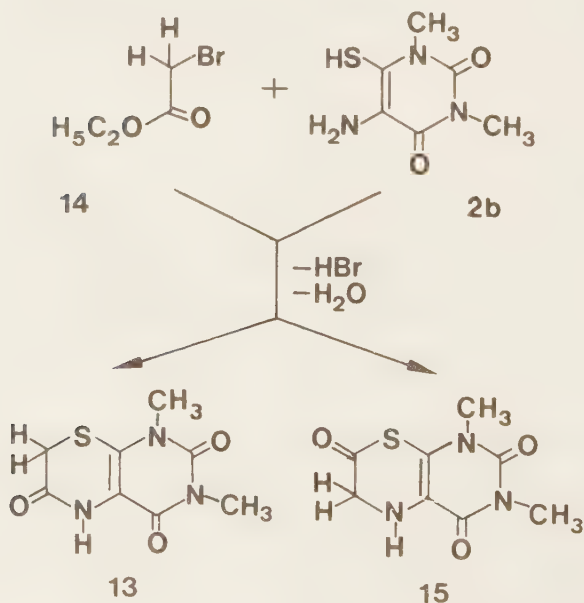


In der Pteridin-Reihe lassen sich die beiden Reaktionsschritte: kovalente Hydratation zur Pseudobase und Dehydrierung zum Lactam nicht voneinander trennen, d.h. die Pseudobase läßt sich nicht isolieren. Im Falle der Addukte in der Pyrimidothiazin-Reihe

sind die 7-Addukte dagegen stabil. Entsprechende Eigenschaften waren daher auch von Derivaten der Thiazinone zu erwarten, deren Synthese aus diesem Grund von allgemeinem Interesse für den Vergleich von Keto-pteridinen mit ihren Schwefel-Analogen sein sollte. Darüber hinaus sollte auch die Reaktion der Lactam-Struktur untersucht werden.

Zur Darstellung von **13** bzw. **15** wurde Brom-essigsäureäthylester (**14**) mit **2b** in DMSO unter Zusatz von Methylamin als Hilfsbase bei Raumtemperatur gerührt. Die anfangs gelbgrüne Lösung verfärbte sich nach Zusatz der Hilfsbase dunkelgrün, schließlich beim Zutropfen von **14** orange. Nach zwei Stunden bildete sich ein weißer Niederschlag.

Theoretisch könnten bei der beschriebenen Reaktion die isomeren Pyrimidothiazine **13** oder **15** entstehen: ²³⁾



Wenn bei dieser Reaktion, wie anzunehmen, das Pyrimidothiazin **13** gebildet worden war, sollte eine Entscheidung zugunsten dieser Struktur neben spektralen Daten auch durch das Verhalten in Alkylierungsreaktionen möglich sein. Die Methylierung von **15** sollte ohne Zusatz von Basen möglich sein, während **13** aufgrund der Lactamstruktur nur in Anwesenheit einer geeigneten Base zu alkylieren sein sollte. Bei der Methylierung mit Methyljodid ließ sich das Ausgangsprodukt unverändert wiedergewinnen, auch eine Methylierung mit Dimethylsulfat unter Zusatz von Pottasche in DMFA blieb erfolglos. Daher wurde in einem weiteren Versuch in Aceton-Suspension gearbeitet, mit KOH und Methyljodid versetzt und vier Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Beim Aufarbeiten der Reaktionsmischung blieb ein gelbliches Öl zurück, aus dem nach Zugabe von Isopropanol weiße Nadeln auskristallisierten. Das Massenspektrum zeigt den für ein methyliertes Produkt erwarteten Molpeak. Das NMR-Spektrum zeigt, daß ein N(5)-Methylprodukt entstanden war: anstelle des NH-Signals bei $\delta = 9,49$ ppm tritt ein neues Singulett bei $\delta = 3,16$ ppm auf, das drei Protonen entspricht und der Methylgruppe in N(5) zuzuordnen ist.

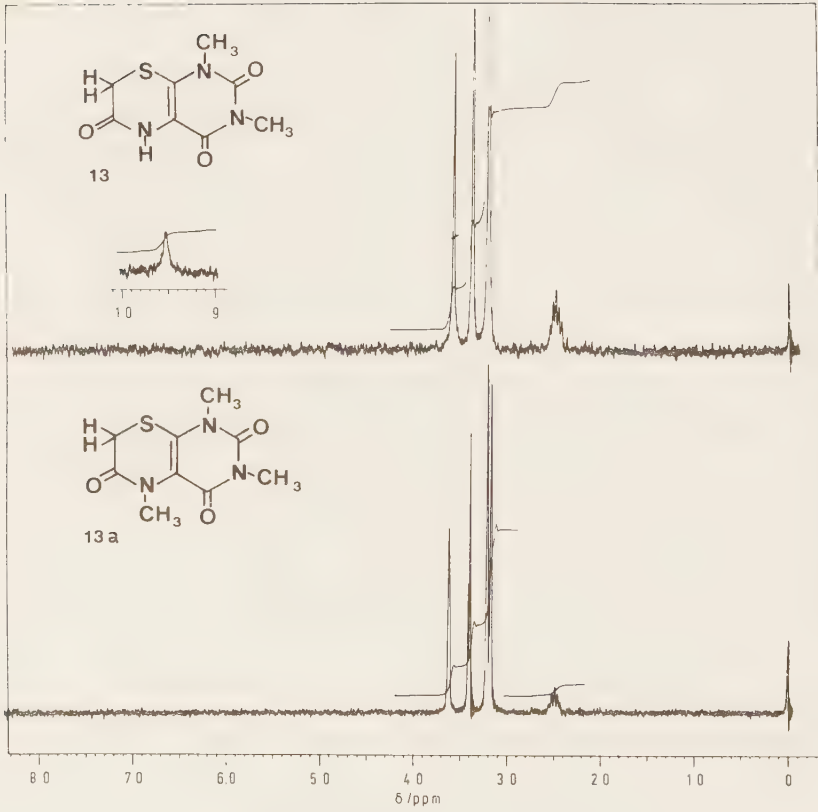


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum von **13** und **13a** in DMSO-d_6

Die Bildung des Anions von **13** als Voraussetzung für seine Alkylierung zeigt sich auch bei einem Vergleich seines Neutralspektrums mit dem in 0,1 N NaOH aufgenommenen: eine für das veränderte Chromophor des Anions typische bathochrome Verschiebung des langwelligen Maximums von 324 nm auf 341 nm.

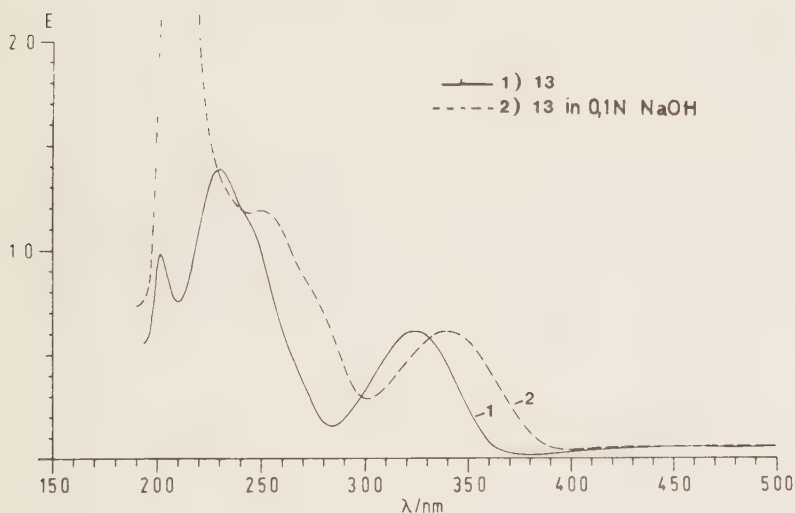
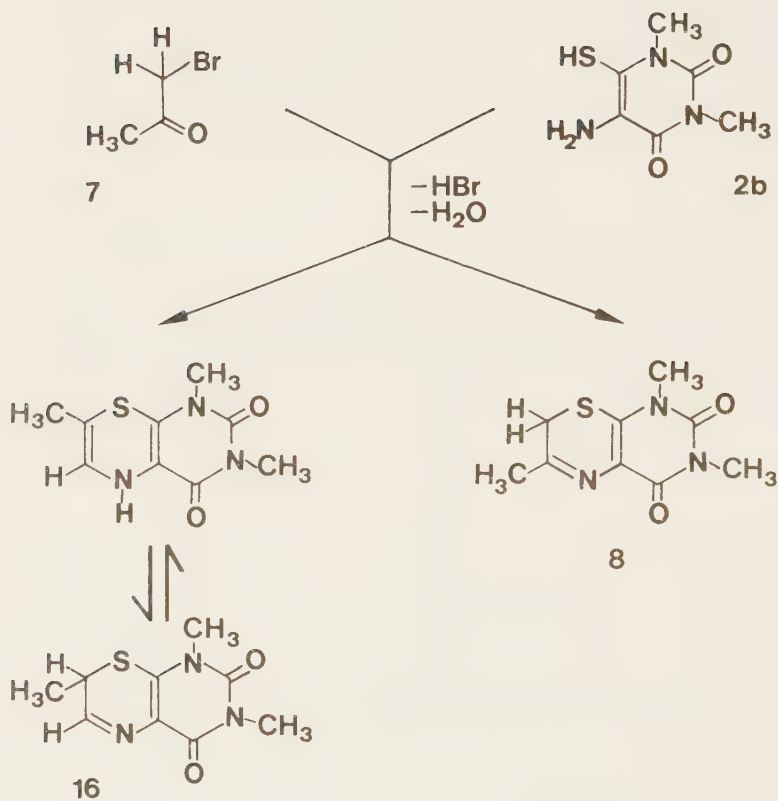


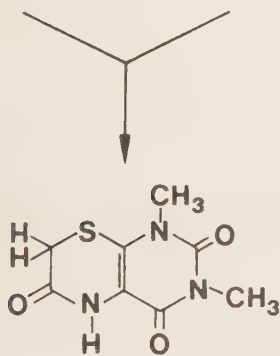
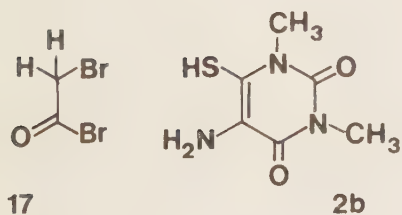
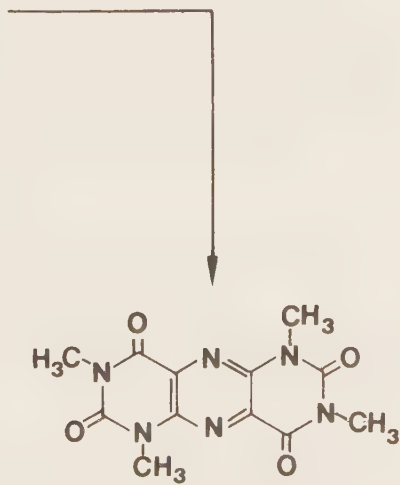
Abb. 3: UV-Spektrum von **13**

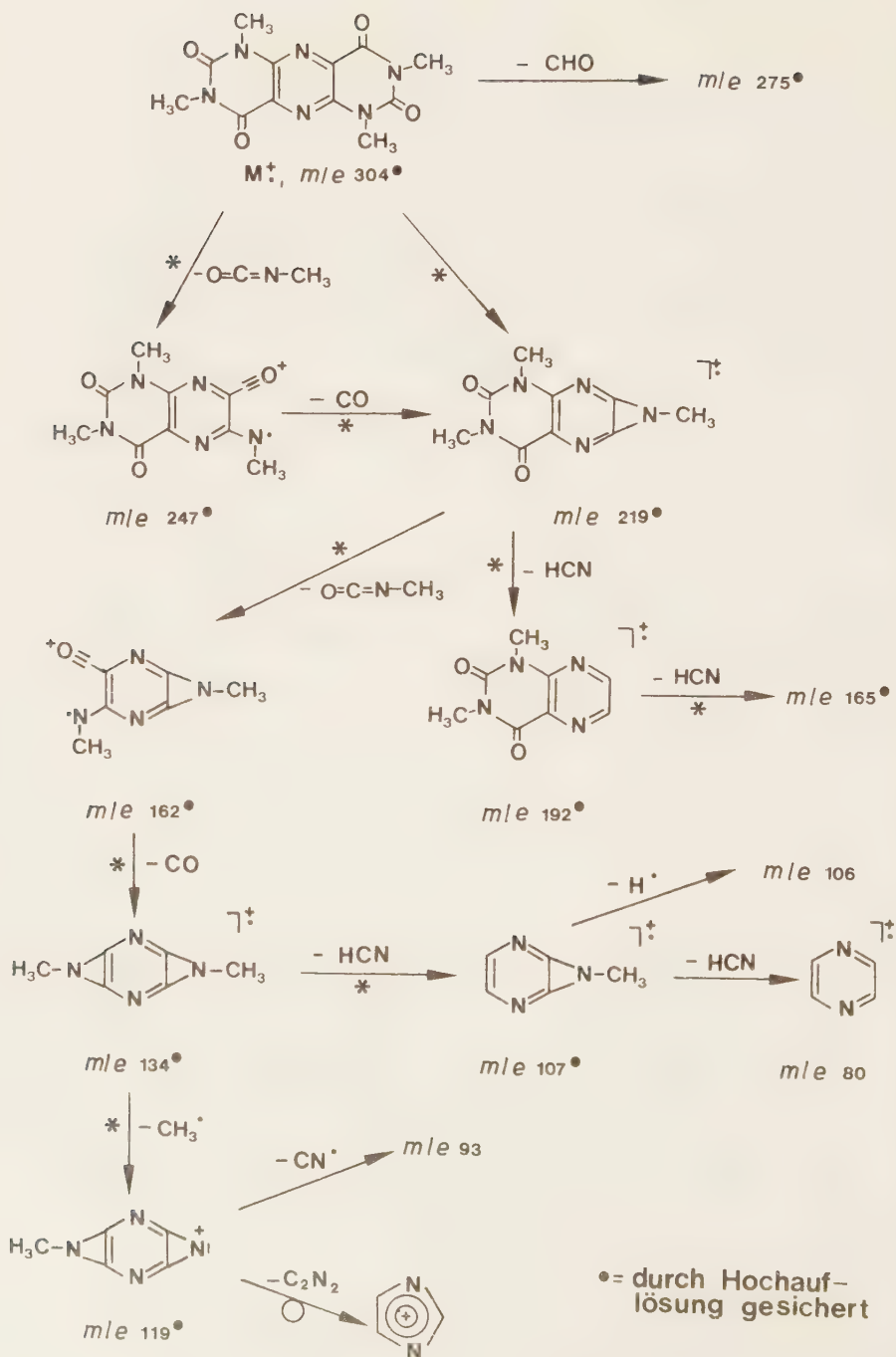
Die hier aufgefundenen Reaktionen stimmen mit dem Verlauf der Synthese von Thiazin-Derivaten vom Typ **3** überein: auch bei diesen Umsetzungen wird von den beiden möglichen Isomeren ausschließlich die in Position 6 substituierte Verbindung gefunden.



Im NMR-Spektrum wäre die Bildung von **16** eindeutig zu ermitteln, da ein charakteristisches Signal für ein olefinisches Proton auftreten müsste.

Bei dem Versuch, das Pyrimidothiazin **13** auch durch Umsetzung von **2b** mit Bromessigsäurebromid (**17**) zu erhalten, konnte kein einheitliches Produkt isoliert werden. Neben dem mit dem Reaktionsprodukt aus **2b** und **14** identischen Pyrimidothiazin erhält man eine schwefelfreie Verbindung, deren hochaufgelöstes Massenspektrum eine Summenformel $C_{12}H_{12}N_6O_4$ ergibt, was mit Struktur **18** vereinbar ist (Vgl. umseitiges Fragmentierungsschema).

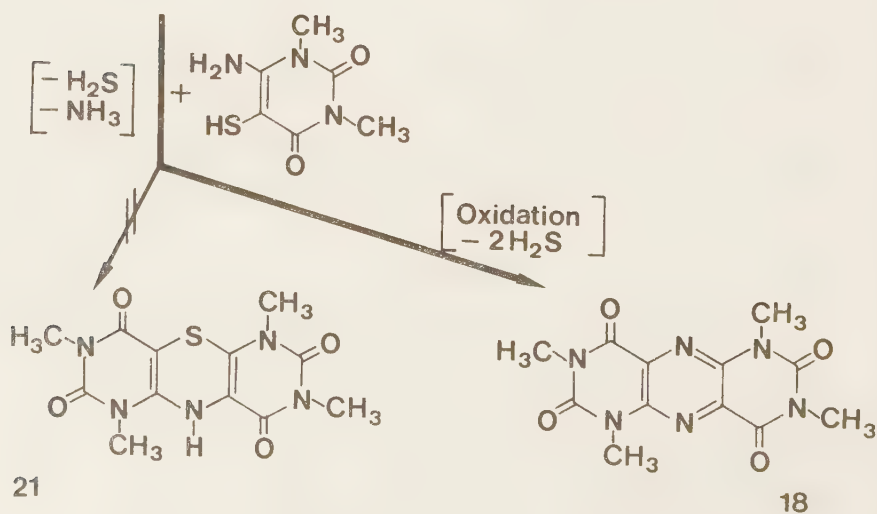
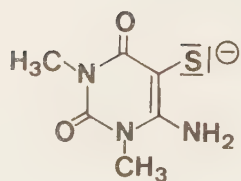
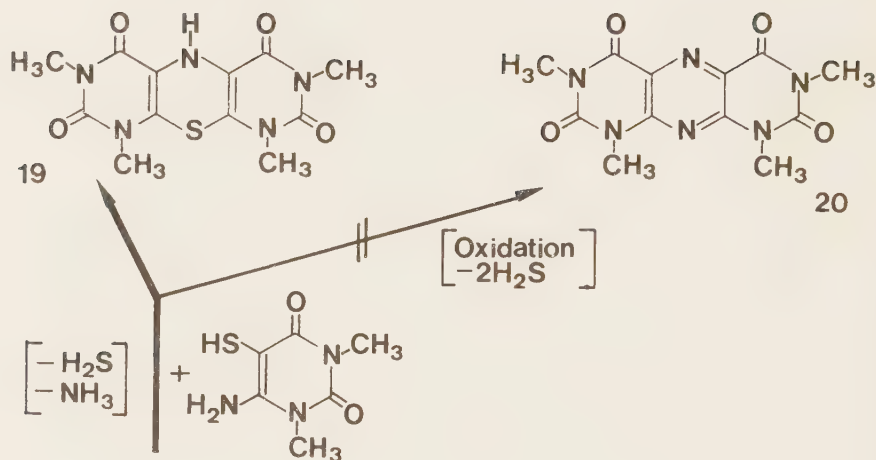
**13****18**



Die Bildung dieses Produktes kann als Selbstkondensation des Thiouramils aufgefaßt werden, für die zwei verschiedene Mechanismen in Frage kommen: bei einer symmetrischen Reaktion von zwei Molekülen Thiouramil ist die Entstehung des Bispyrimidothiazins **19** zu erwarten und nicht das Bispyrimidopyrazin **20**, da kein Thiohalbaminal gebildet werden kann, aus dem durch Abspaltung von 2 Mol H_2S eine Pyrazin-Struktur im Sinne von **20** möglich ist. Als Alternative dazu kann diskutiert werden, daß das Thiouramil unter Autoxidation zu einem Thiohalbaminal reagiert, das durch Addition einer NH_2 -Gruppe an die Thion-Struktur zu erklären ist und das bei der H_2S -Abspaltung das Bispyrimidopyrazin **18** liefert. Die Reaktion zum Bispyrimidothiazin **21** ist daher nicht möglich. Bei dem Reaktionsprodukt aus **2b** und **17** kann es sich daher nur um das Bispyrimidopyrazin **18** handeln - das ebenfalls mögliche Bispyrimidothiazin **21** konnte aufgrund der Elementaranalyse ausgeschlossen werden.

Die isomeren Bispyrimidopyrazine **18** und **20** wurden von MAKI ²⁴⁾ und TAYLOR ²⁵⁾ bzw. BREDERECK et al. ²⁶⁾ beschrieben. Die von den Autoren genannten Schmelzpunkte von 390°C bzw. 403°C können nicht als Kriterium für eine Strukturzuordnung angesehen werden.

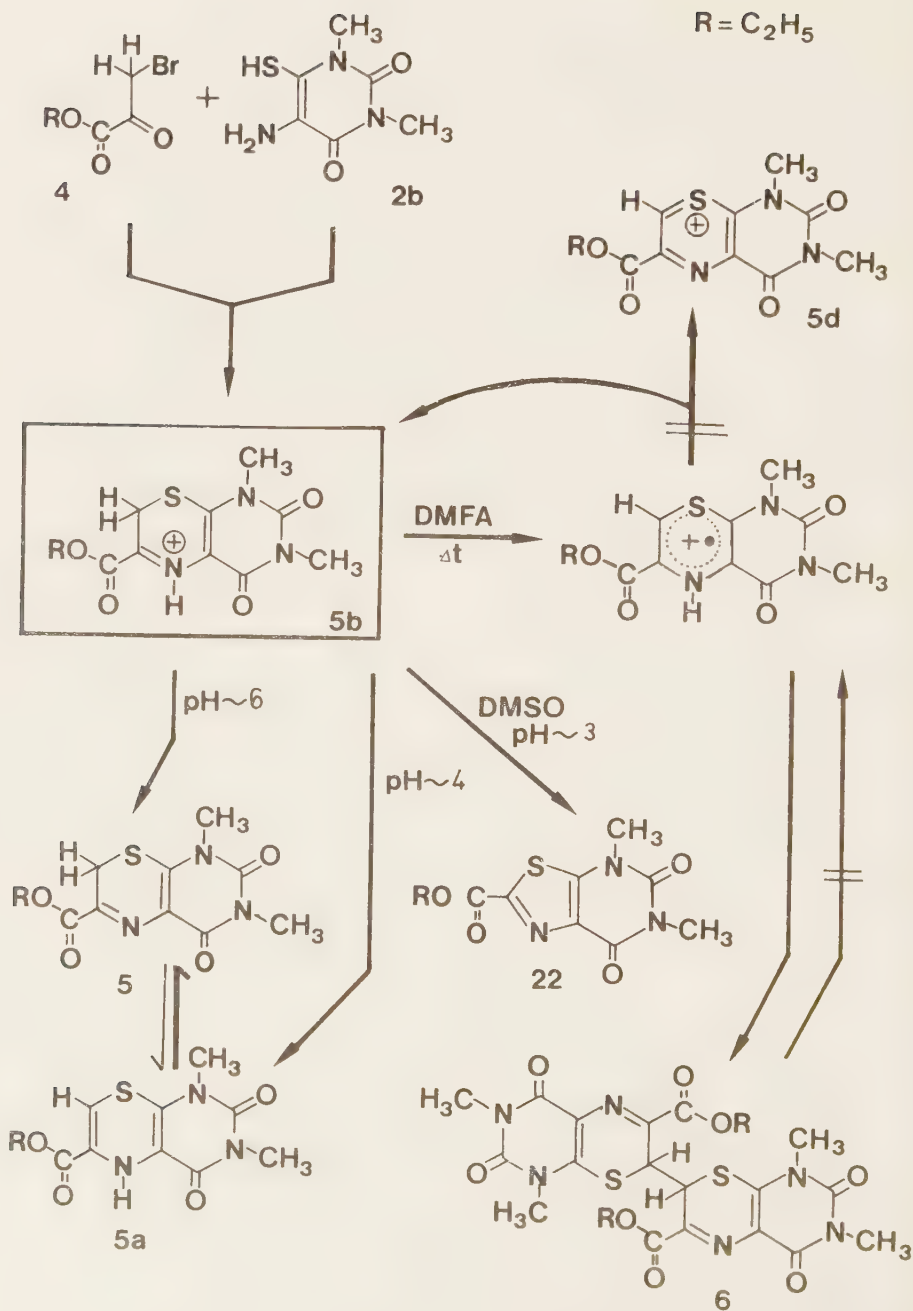
Wie sich hier zeigt, lassen sich nicht nur Nebenreaktionen bei der Umsetzung zu Pyrimidothiazinen und Folgereaktionen von Pyrimidothiazinen finden (s.u.), sondern es muß auch die Empfindlichkeit der Thiouramil-Komponente berücksichtigt werden.



1.4. SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN VON 1,3-DIMETHYL-6-CARBÄTHOXY- PYRIMIDO-THIAZIN

Wie gezeigt werden konnte, führt die Reaktion von α - Brom-brenztraubensäureäthylester mit Thiouramil in DMFA ausschließlich zum Dimeren **6**. Es war daher zu prüfen, ob bei Variation der Reaktionsbedingungen, - insbesondere des pH-Wertes - auch andere Produkte entstehen. Eine genauere Untersuchung dieses Problems lieferte nicht nur Anhaltspunkte für den Mechanismus der Redox-Reaktionen, die bei der Entstehung des Dimeren eine Rolle spielen, sondern ergab auch wichtige Daten für die Diskussion der Prototropie am Pyrimidothiazin-System.

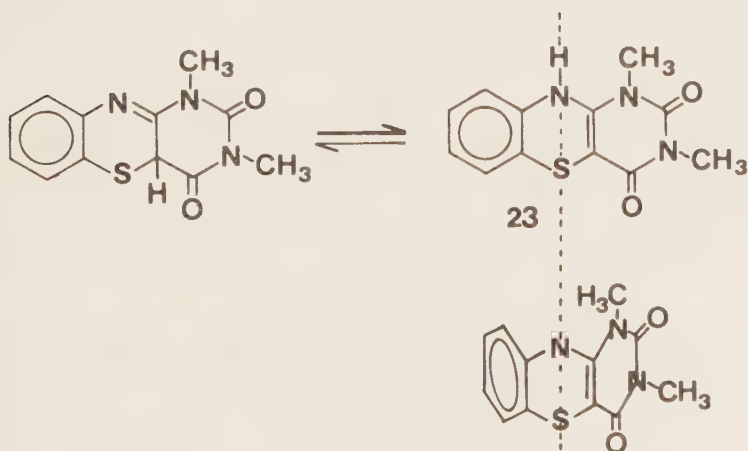
Es wurde gefunden, daß in DMSO nach Zusatz von alkoholischer Methylamin-Lösung in jedem Falle das monomere Thiazin **5** erhalten werden kann, wenn auch in Abhängigkeit vom pH ein unterschiedlicher Anteil der jeweiligen Tautomeren **5** und **5a**. Darüber hinaus zeigte sich, daß in saurer Lösung mit dem im Reaktionsgemisch enthaltenen DMSO Nebenreaktionen ablaufen, die u.a. zur Entstehung eines Thiazolopyrimidins führen:



1.5. PROTOTROPIE BEI PYRIMIDOTHIAZIN-DERIVATEN

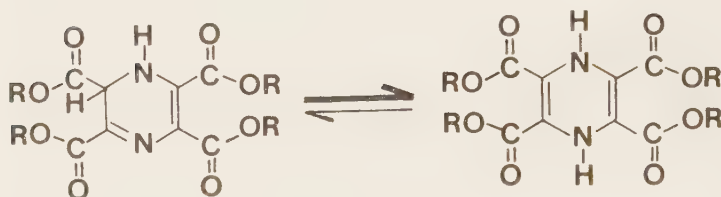
Im Falle von Alkyl- und Aryl-Substituenten in Position 7 liegt das Pyrimidothiazin-System ausschließlich in seiner 7,8-Dihydrostruktur vor ²¹⁾.

Bei Annelierung eines Aromaten erweist sich die 5H-Form als stabiler, z.B. beim Pyrimidobenzothiazin **23**, durch eine Faltung des Tricyclus in der von den Heteroatomen des mittleren Ringsystems gebildeten Achse kompensiert das System die aus koplanarer Anordnung und cyclischer Resonanz resultierende Antiaromatizität.



Andererseits ist von Dihydropyrazinen bekannt, daß die Einführung eines mesomeriefähigen Substituenten dazu führt, daß die tautomere 5,8-Dihydro-Struktur im Gleichgewicht mit der 7,8-Dihydro-Form liegt, z.B. bei Akzeptor-Substituenten wie $-\text{COOR}$, - Dihydropyrazincarbonsäureester -, der

ausschließlich als 5,8-Dihydro-Tautomeres vorliegt.



Es war daher zu erwarten, daß bei dem Pyrimidothiazin-6-carbonsäureäthylester **5** unter geeigneten Bedingungen beide Tautomeren zu charakterisieren sein sollten, zumindestens ein Gleichgewicht beider Formen.

Das bei pH $\sim$ 4 erhaltene Reaktionsprodukt ließ sich durch Vergleich seiner NMR- und UV-Spektren mit denen anderer Thiazin-Derivate - bzw. dem bei pH $\sim$ 6 anfallenden Ester - als Gemisch der beiden Tautomeren **5** und **5a** (im Verhältnis $\sim$ 3 : 2) identifizieren.

Im NMR-Spektrum in CDCl_3 wird das Vorliegen der 5,8-Dihydro-Struktur am Auftreten eines Methin-Protons bei $\delta = 5,45$ ppm sowie einem austauschbaren NH-Proton bei $\delta = 6,23$ ppm nachgewiesen, daneben enthält die Substanz einen größeren Anteil des 7,8-Tautomeren mit der typischen chemischen Verschiebung für die 7-CH_2 bei ~ 4 ppm.

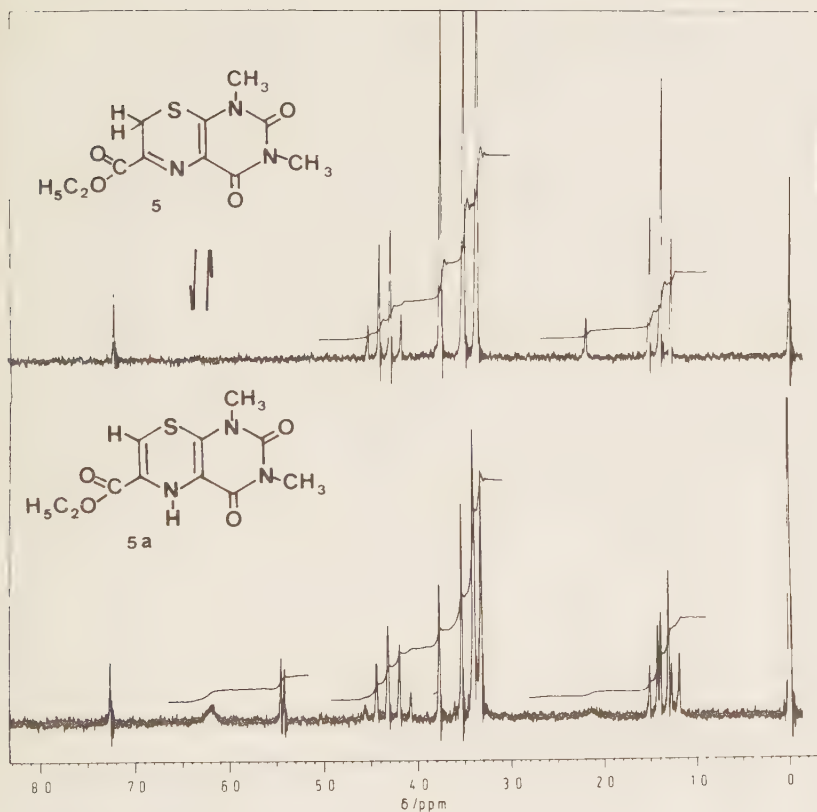


Abb. 4: ^1H -NMR-Spektrum von **5** in CDCl_3

Die Strukturzuordnung des auch im Schmelzpunkt von der reinen 7,8-Dihydro-Form unterschiedlichen Tautomerengemisches wird durch weitere spektrale Daten bestätigt.

Falls im Gemisch deutlich das Dimere anteilig wäre, müßte die kleinere Gesamtanzahl der Protonen durch einen Fehlbetrag im Integral zu erkennen sein, sowie mit der auf anderem Wege erhaltenen Substanz bezüglich der chemischen Verschiebung der Protonen in Position 7 identisch sein.

Besonders ergiebig bei der Aufklärung dieses Tautomerie-Problems ist ein Vergleich der Elektronen-Spektren bei unterschiedlichen Bedingungen. Wie aus dem Neutral-Spektrum der 7,8-Dihydro-Form zu entnehmen ist, zeichnet sich dieses Tautomere durch ein langwelliges Maximum von 376 nm aus. Für die 5,8-Dihydro-Struktur ist dagegen ein zu kürzeren Wellenlängen verschobenes Maximum von 335 nm typisch. Das Gemisch beider Formen, z.B. das Reaktionsprodukt bei $\text{pH} \sim 4$, läßt sich beim Auftreten der für beide Strukturen typischen Absorptionsmaxima identifizieren, wodurch die aus dem NMR-Spektrum erhaltene Information über ihren jeweiligen Anteil bestätigt wird.

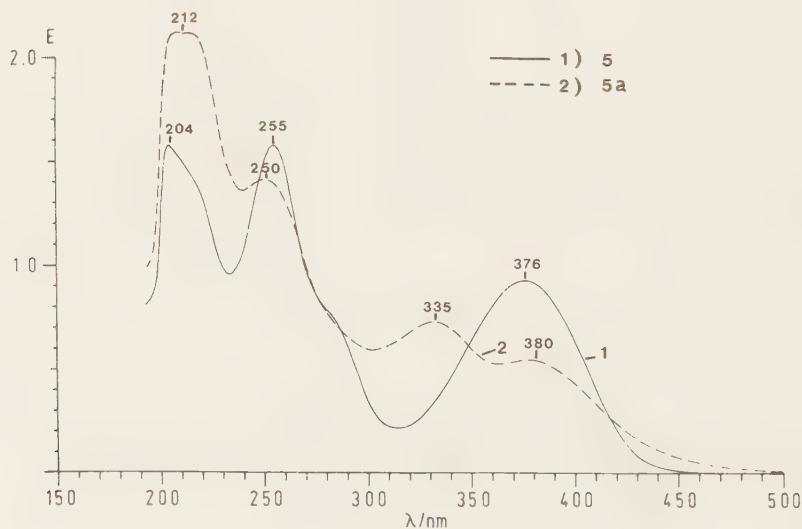


Abb. 5: UV-Spektrum von **5,5a** (Neutalmolekül)

Von weiterem Interesse war neben der Ermittlung der beiden tautomeren Strukturen die Frage, ob beide Formen reversibel oder irreversibel ineinander zu überführen sind bzw. welche pH-Bedingungen für einen solchen Vorgang gelten.

Im NMR-Spektrum in CF_3COOH verschwinden die für die 5,8-Dihydro-Struktur typischen Signale und die N-Protonierung wird an der veränderten Lage des 7-CH_2 (von $\delta = 3,9$ ppm nach $\delta = 4,3$ ppm) sichtbar.

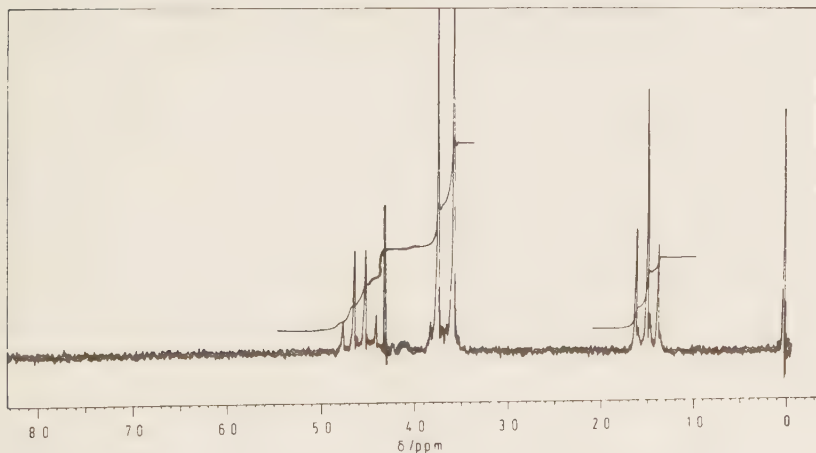


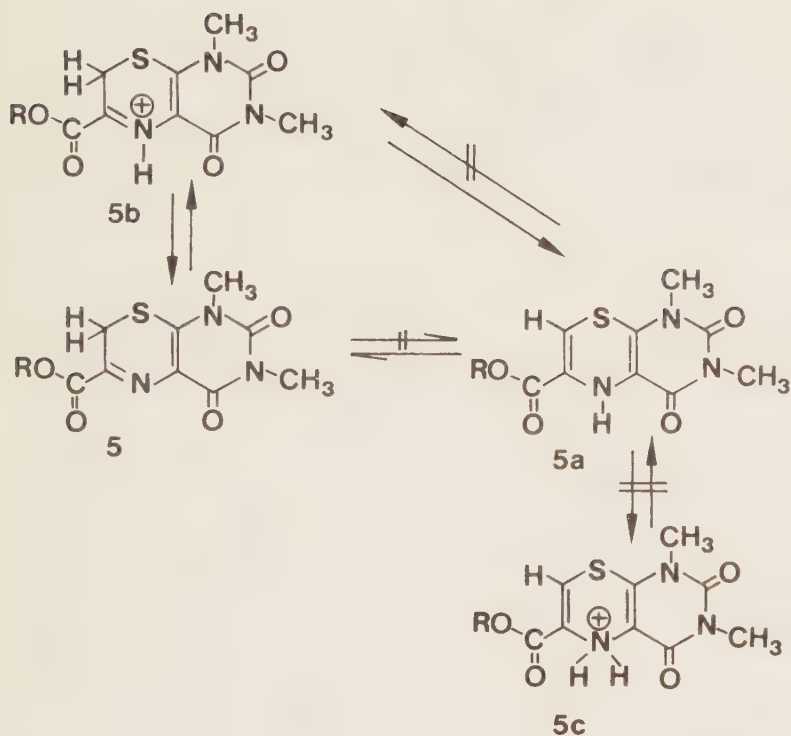
Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von **5** in CF_3COOH

Ebenso wie beim Absorptionsspektrum in 0,1 N HCl, wo noch keine wesentliche Veränderung auftritt, ergibt das NMR-Spektrum in CDCl_3 nach Zugabe unterschüssiger CF_3COOH noch nicht den beschriebenen Effekt.

Erst in konzentrierten Säuren wird die von anderen Pyrimidothiazinen bekannte Veränderung der spektralen Daten gefunden.

Wie schon für andere Pyrimidothiazine postuliert wurde, liegt unter Neutralbedingungen kein Gleichgewicht der Tautomeren vor. Die größere kinetische Stabilität der 7,8-Dihydro-Form ist als Ursache dafür anzusehen, daß bei höheren pH-Werten ($\sim$ pH 6) eine rasche N(5)-Deprotonierung ausschließlich zur Bildung dieses Tautomeren führt, die 5,8-Dihydro-Verbindung unter diesen Bedingungen dagegen nicht nachweisbar ist. Findet jedoch die Deprotonierung des Kations **5b** - wie bei $\text{pH} \sim 4$ zu erwarten - viel langsamer statt, entsteht auch das kinetisch weniger begünstigte 5,8-Tautomere.

In stark saurer Lösung findet Protonierung beider Spezies zum einheitlichen Kation **5b** statt; denn für **5a** ist keine N-Protonierung unter ähnlichen Bedingungen zum entsprechenden Kation **5c** zu erwarten.



Durch diese Untersuchungen wird gezeigt, daß auch in der Thiazin-Reihe durch Akzeptor-Substitution in Position 6 eine 5,8-Dihydro-Struktur ausreichende Stabilisierungsmöglichkeiten aufweist, wenn auch eine gezielte Isolierung dieser Form als ausschließliches Reaktionsprodukt nur schwer gelingt. Auch läßt sich **5a** nicht aus **5** erhalten, dagegen erfolgt schon beim Versuch der Protonierung (**5a** $\nrightarrow$ **5c**)

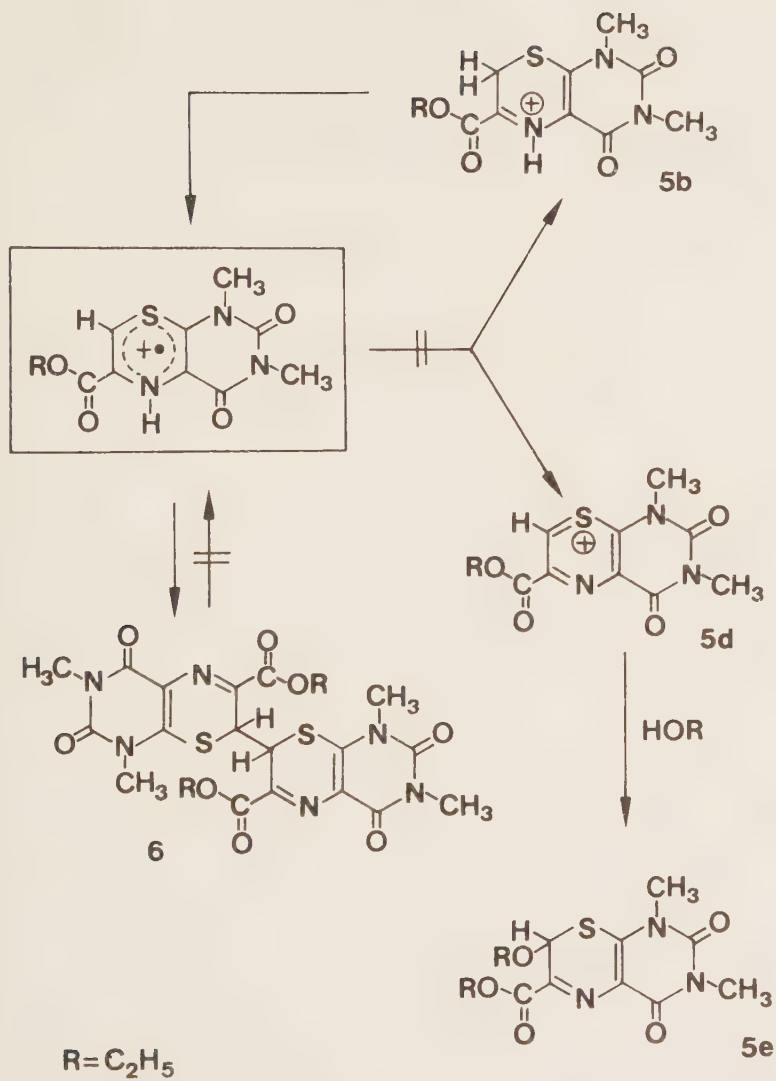
von **5a** seine Umwandlung in das stabilere, mit dem o identischen Kation **5b** aus **5**.

Die Mesomerie mit der Carbäthoxy-Gruppe verringert im Vergleich mit anderen Thiazinen den "antiaromatischen Charakter" des 1,4-Dihydro-Systems, so daß es sich nicht zwingend in sein 7,8-Tautomer umlagern muß, um eine ausreichende Stabilität zu erreichen.

Diese Befunde lassen auch eine verständliche Interpretation der Dimerisierungsreaktion zu: das Kation **5b**, dessen zentrale Bedeutung für den Reaktionsverlauf erkennbar geworden ist, liefert auch zur Aufklärung der Redox-Reaktionen den entscheidenden Beitrag. Im Falle einer in der Kälte erfolgenden, Basen-gesteuerten Reaktion setzt sich das Kation jeweils unter Bildung der Neutralverbindungen (**5** oder **5a**) um.

In Abwesenheit von Basen kann diese zur Bildung eines stabilen Endproduktes führende Gleichgewichtsreaktion nicht ablaufen, so daß schon unter milden Bedingungen (z.B. durch leichtes Erwärmen) Autoxidationen den Reaktionsablauf bestimmen.

Die auch für andere Thiazin-Derivate beschriebenen Radikalkationen können entweder unter irreversibler Dimerisierung zu **6** weiterreagieren oder zu **5b** und **5d** disproportionieren. Für den Verlauf dieser Reaktion als irreversible Dimerisierung spricht, daß Nebenprodukte vom Typ **5e** nicht beobachtet werden, die durch kovalente Fixierung nucleophiler Substrate - z. B. HOR - am Thiazonium-Kation zustandekommen, wie unter anderen Reaktionsbedingungen festzustellen ist.

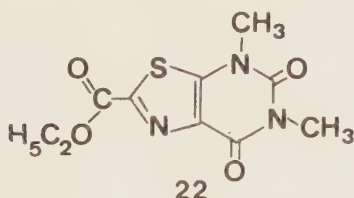


Der Gesamtverlauf der Umsetzung von α - Brombrenztraubensäure-äthylester mit Thiouramil läßt sich als Konkurrenz-Reaktion verstehen, wobei die Bildung monomerer bzw. dimerer Produkte durch pH-Kontrolle in die gewünschte Richtung zu lenken ist. Die Dimeren-Bildung kann bei günstigen Autoxidationsbedingungen und beim Fehlen von Basen - zur Freisetzung des monomeren Neutralproduktes - im Vordergrund stehen.

Außer den beschriebenen Modifikationen bei der Entstehung von Pyrimidothiazinen wird bei der Umsetzung von α -Brombrenztraubensäureäthylester mit Thiouramil noch eine ungewöhnliche Nebenreaktion beobachtet: die Bildung eines Thiazolo [5,4-d] pyrimidin-2-carbonsäureesters **22**.

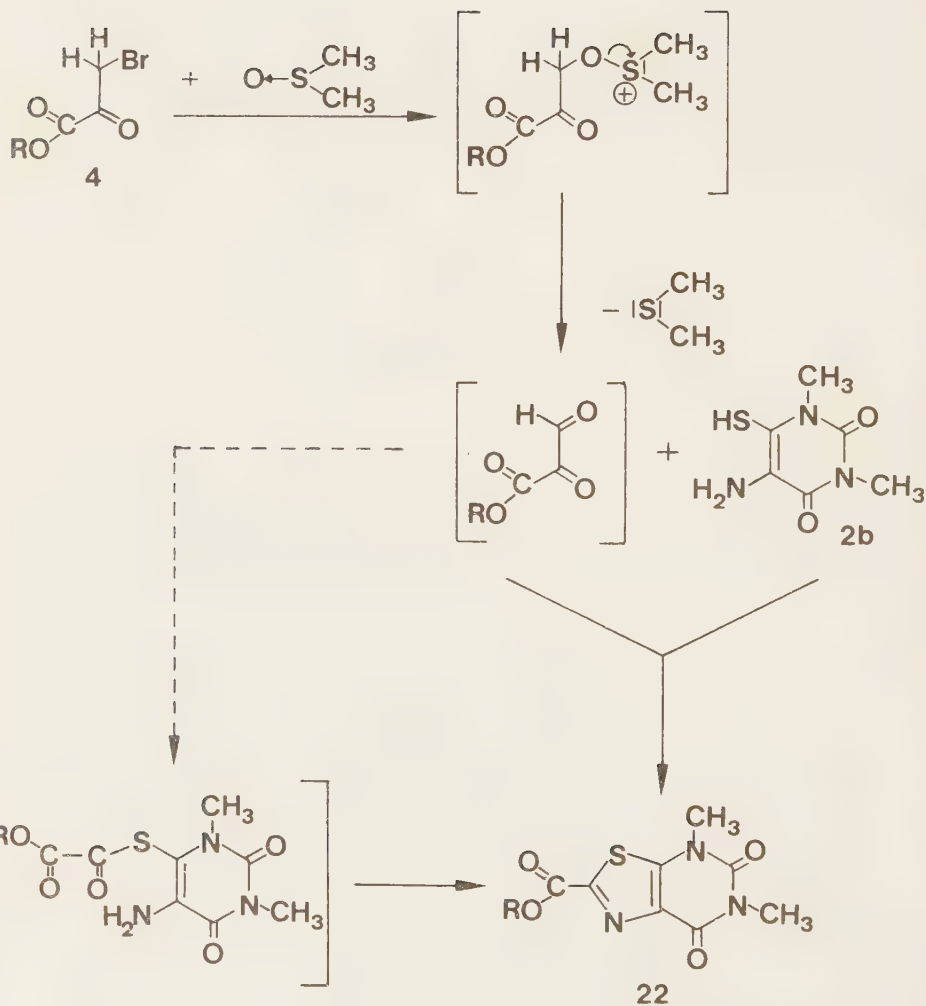
Bei der Umsetzung von **2b** mit **4** muß durch entsprechende Zugabe von Methylamin der freiwerdende Bromwasserstoff abgefangen werden, da sonst das Reaktionsmedium zu sehr acidifiziert wird. Da sich zeigte, daß die Ausbeuten nicht nur vom pH-Wert der Lösung, sondern auch vom Mengenverhältnis Substanz/Lösungsmittel abhängig waren, wurden die zur Erzielung einer optimalen Ausbeute notwendigen Reaktionsbedingungen untersucht. Aus einer Reaktionslösung vom pH-Wert $< 5,5$ wurde ein Produkt erhalten, das nicht mit dem erwarteten gelben Pyrimidothiazin **5** identisch war.

Da im Massenspektrum ein um 14 Masseneinheiten niedrigerer Molpeak als für **5** zu erwarten auftrat und das Signal für die CH_2 -Gruppe des Thiazinringes von **5** fehlte, kam für die Verbindung nur die Struktur eines Thiazolopyrimidins in Frage, die auch in Einklang mit der Elementaranalyse und dem IR-Spektrum steht:



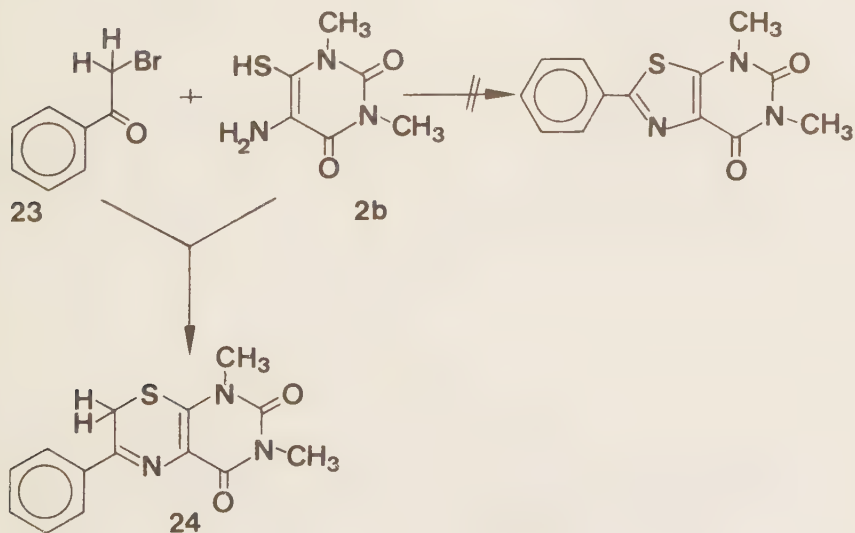
Wird diese Reaktion ohne Hilfsbase (bei $\text{pH} \sim 3$) durchgeführt, so erhält man fast ausschließlich das Thiazolopyrimidin.

Für den Reaktionsablauf bei der Bildung des Thiazolopyrimidins lassen sich aus der Literatur Hinweise erhalten, die eine Beteiligung des als Lösungsmittel verwendeten DMSO an der Umsetzung zu **22** nahelegen ^{27), 28)}. Bei der Reaktion von DMSO mit dem α -Halogenketon kann sich intermediär ein Alkoxydimethylsulfoniumsalz bilden, dessen Fragmentierung einen Aldehyd und Dimethylsulfid liefert. Von α -Oxo-aldehyden ist bekannt, daß sie sich u. a. unter Decarbonylierung zersetzen ²⁹⁾. Unter Annahme eines entsprechenden Reaktionsablaufes läßt sich die Entstehung des Thiazolopyrimidins in der Weise formulieren, daß insgesamt das hypothetische Reaktionsprodukt von 6-Äthoxalyl-thiouramil entsteht.

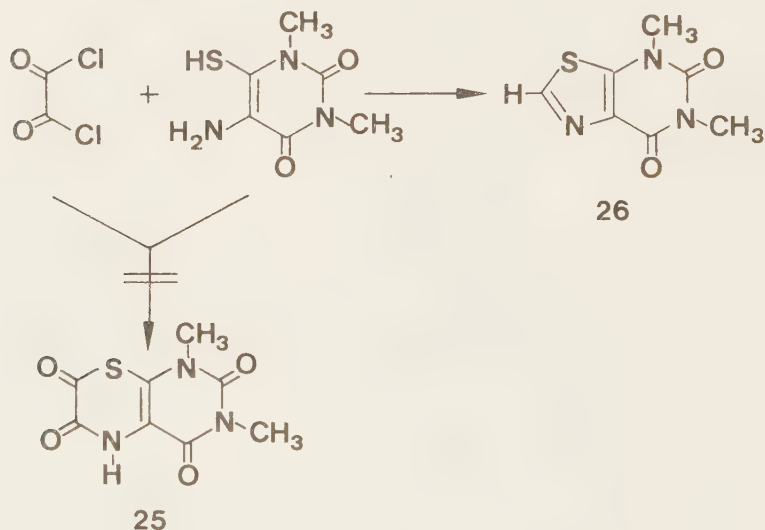


Um einen tieferen Einblick über die strukturellen Voraussetzungen der eingesetzten Halogen-Komponente für den Reaktionsablauf der Thiazolbildung zu gewinnen, erschien eine Untersuchung weiterer Beispiele angebracht.

Als Vertreter aus der Reihe aromatischer Ketone wurde α -Bromacetophenon **23** eingesetzt, um die Bedeutung des zur Keto-Funktion nachbarständigen Substituenten zu ermitteln. Unter Reaktionsbedingungen, die sich für die Bildung von **22** als günstig erwiesen hatten, verläuft die Umsetzung hier jedoch einheitlich zu **24**:



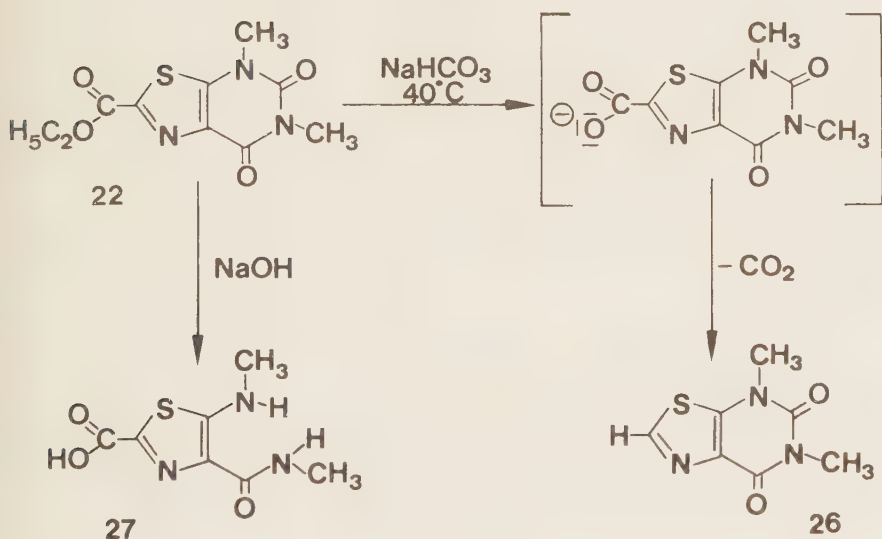
Interessant erschien in diesem Zusammenhang auch die Untersuchung der Reaktivität von Oxalylchlorid. In der Pteridin-Reihe gelingt die Synthese von 6,7-Diketo-Derivaten (analog zu **25**), andererseits ist die leichte Spaltbarkeit dieser Verbindung unter Umsetzung als Ameisensäure-Äquivalent bekannt. Im vorliegenden Falle gelingt es, Thiouramile zum Thiazolopyrimidin **26** ³⁰⁾ zu kondensieren:



Zum weiteren Strukturbeweis des Thiazolopyrimidincarbonsäureesters **22** wurde seine Umwandlung in das 2-unsubstituierte Thiazolopyrimidin herangezogen.

Nach Hydrolyse und Decarboxylierung wird aus **22** quantitativ das Thiazolderivat **26** erhalten.

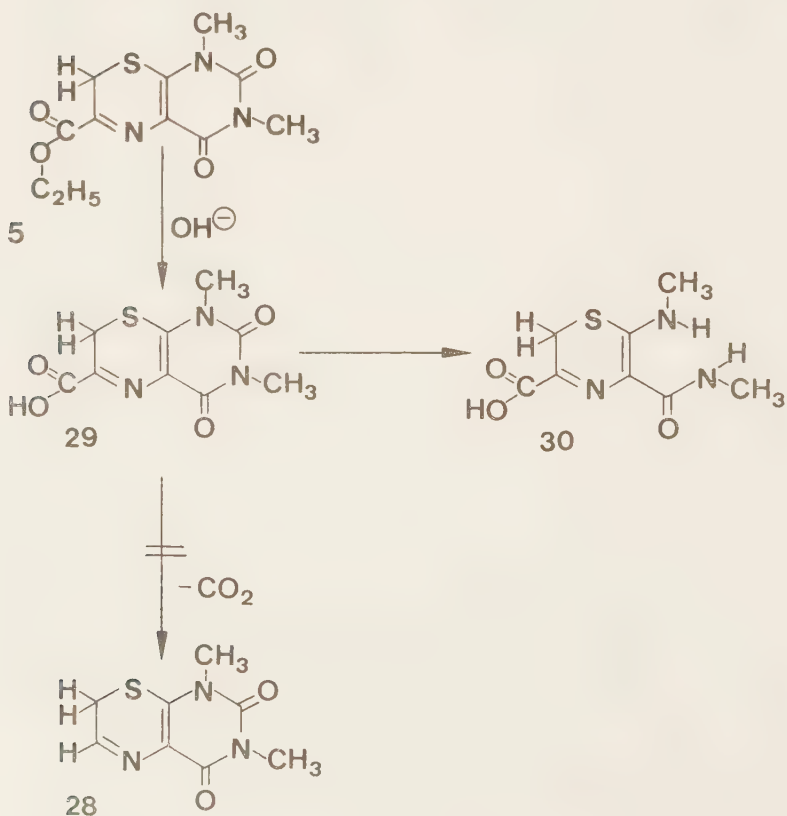
In 2N NaOH wird dagegen aus dem Thiazolopyrimidincarbonsäure-ester nicht durch Decarboxylierung die 2-unsubstituierte Verbindung **26** erhalten. Unter diesen Bedingungen ist das Pyrimidin-System hydrolyseempfindlich, und es bildet sich die Thiazol-carbonsäure **27** ³¹.



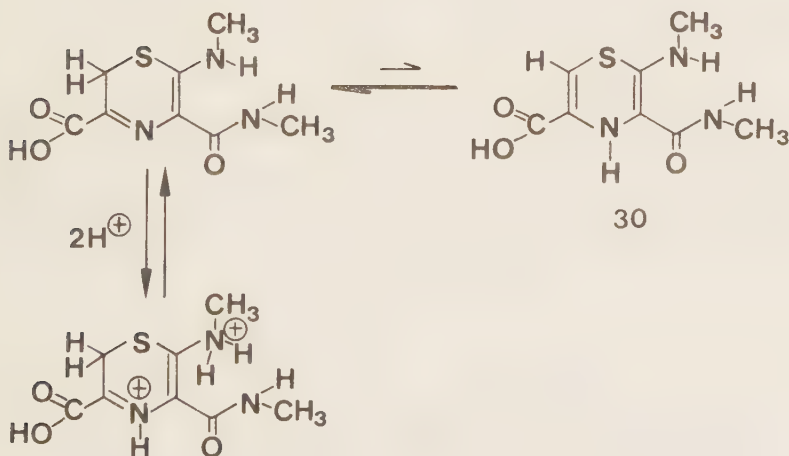
Wie diese Reaktionen zeigen, ist die Entstehung von Thiazolopyrimidinen auf α -Halogencarbonylverbindungen beschränkt, die sich unter Beteiligung von DMSO nach dem vorgeschlagenen Mechanismus umsetzen können, wobei der Mechanismus wie im Falle der Reaktionen von Glyoxal ²⁸⁾ komplexer Natur ist.

In einer analogen Umsetzung sollten unter Variation der Reaktionsbedingungen 6-unsubstituierte Pyrimidothiazine, z.B. **28** , zugänglich sein, die auf anderem Wege bisher nicht zu erhalten waren.

In verdünnter Lauge tritt jedoch nicht wie im Falle der Thiazolopyrimidine Decarboxylierung der Carbonsäure **29** ein. Beim Erwärmen erfolgt ebenfalls keine CO_2 -Abspaltung, sondern Hydrolyse des Pyrimidin-Ringes zum Thiazin-dicarbonsäure-Derivat **30** :



Die Hydrolyse des Pyrimidothiazins **5** zum Thiazin-3,5-dicarbonsäure-Derivat läßt sich gut spektroskopisch nachweisen, wobei sich herausstellt, daß auch in diesem Falle die 1,2-Dihydro-Struktur gegenüber der 1,4-Dihydro-Struktur bevorzugt ist. Durch das Fehlen der Keto-Funktion steht die 2-Aminogruppe mehr für eine Resonanz mit dem Thiazin zur Verfügung, was die langwellige Absorption (394 nm) des Neutalmoleküls erklärt. Bei Protonierung erfolgt eine deutliche hypsochrome Verschiebung - im Gegensatz zu Pyrimidothiazinen, bei denen sich die N(5)-Protonierung an einer ausgeprägten bathochromen Verschiebung bemerkbar macht.



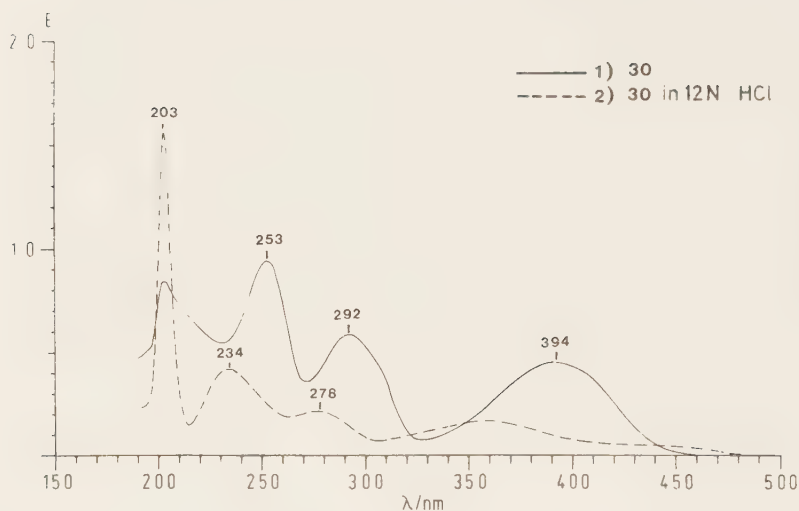
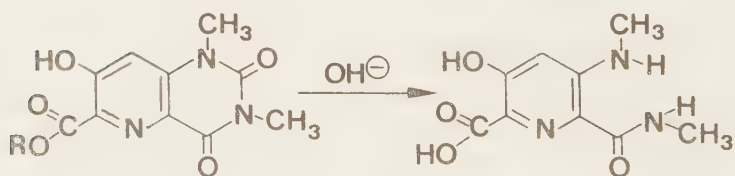
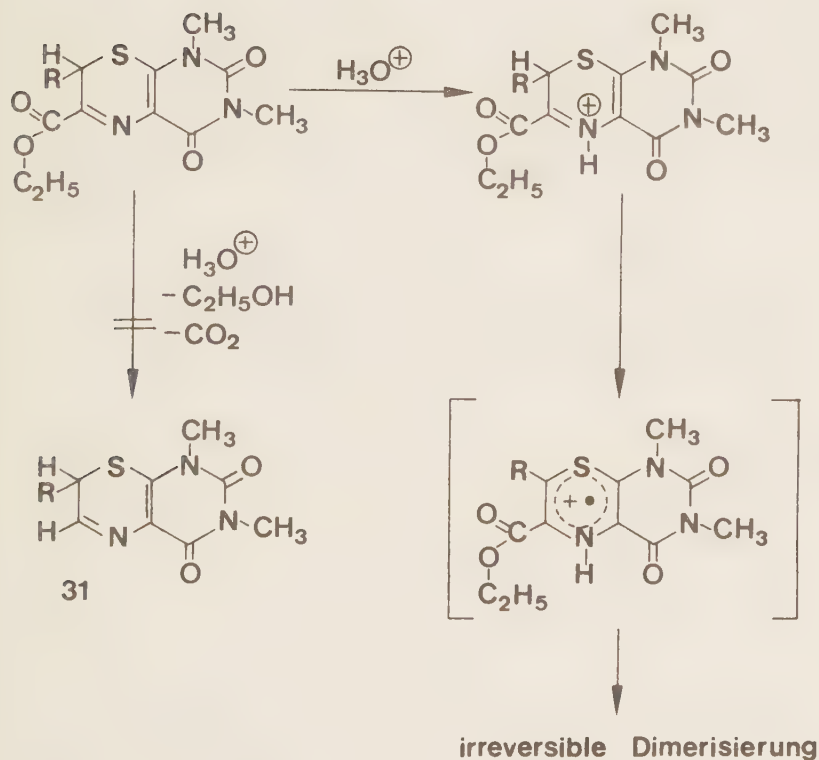


Abb. 7 : UV-Spektrum von **30**

Die Empfindlichkeit der Pyrimidothiazin-Derivate für Spaltungsreaktionen entspricht u. a. den von PFLEIDERER et al.¹³⁾ mitgeteilten Eigenschaften entsprechender Pyrimidopyridin-Derivate, aus denen die analogen Pyridin-dicarbonsäuren entstehen:

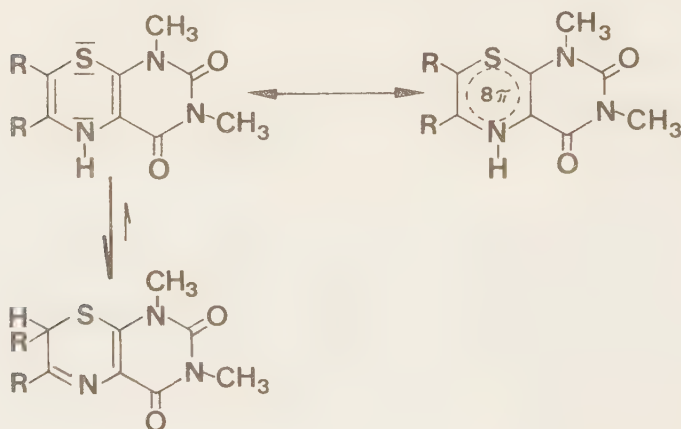


Versuche zur Darstellung unsubstituierter Pyrimidothiazine vom Typ 31 durch saure Hydrolyse scheiterten an der Autoxidationsempfindlichkeit der Kationen:



2. PYRROLOPYRIMIDINE AUS PYRIMIDOTHIAZINEN

Entsprechend den von BRESLOW³²⁾ definierten Eigenschaften antiaromatischer Verbindungen sind Pyrimidothiazine erwartungsgemäß im Falle einer Resonanz im π -Elektronensystem destabilisiert. Wie durch ihre spektralen Daten zu belegen ist, können sie nur in ihren 7,8-Dihydro-Formen ausreichende Stabilität erlangen, in denen der Konjugation ausgewichen bzw. eine cyclische Resonanz verhindert wird:

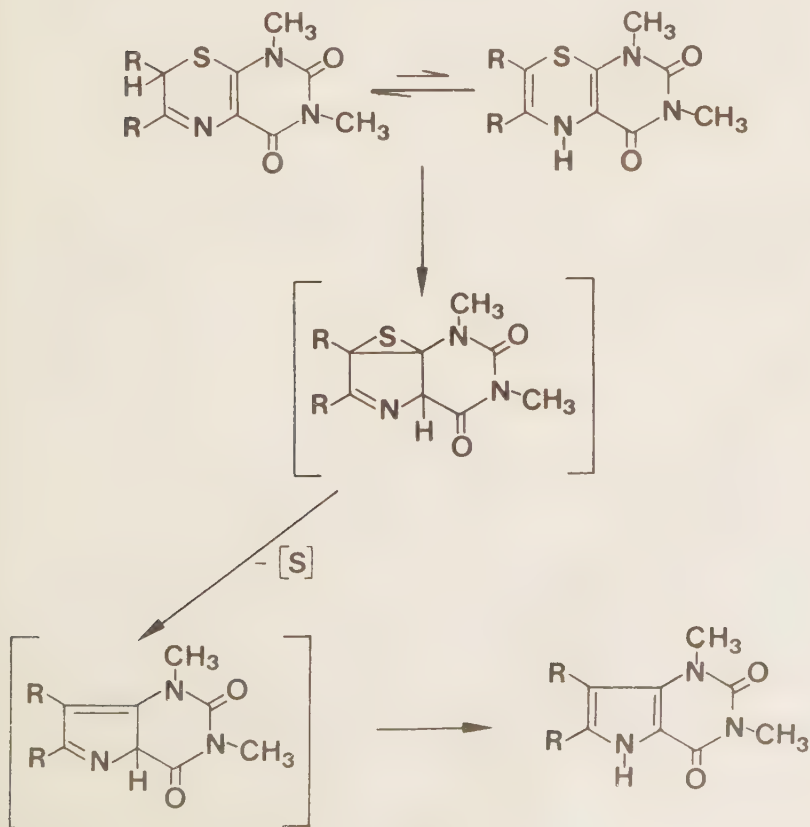


Formal sind diese π -Elektronensysteme vom Cyclooctatetraen herzu~~leiten~~leiten, in dem man zwei Doppelbindungen durch Heteroatome mit jeweils einem freien Elektronenpaar ersetzt. Diese Verwandtschaft zeigt sich in ausgeprägter Weise in einer Eigenschaft der Pyrimidothiazine, die ohne Berücksichtigung ihres antiaromatischen Charakters nur schwer zu deuten ist: in ihrer

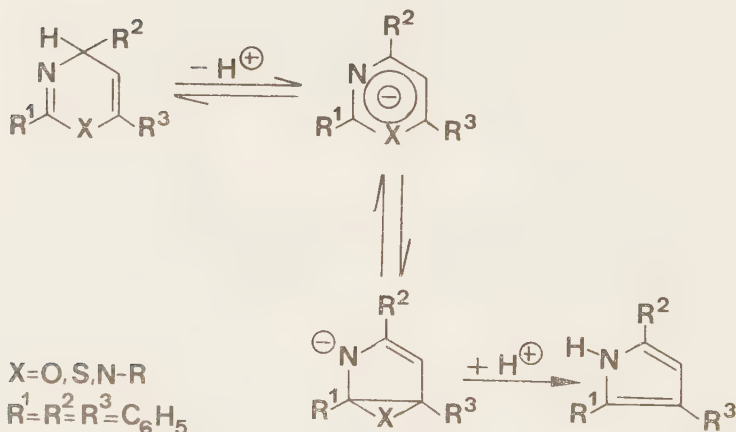
Neigung zur thermischen Schwefel-Eliminierung, die von FENNER et al.⁹⁾ mitgeteilt wurde.

Diese Reaktion ist das erste in der Literatur beschriebene Beispiel für den in den letzten Jahren von SCHMIDT et al.^{33,34)} ausführlich untersuchten Mechanismus der Stabilisierung reaktiver Zwischenstufen mit einem 8 π -System.

Diese Untersuchungen stehen in Einklang mit dem 1971¹⁰⁾ für die Schwefel-Eliminierung der Pyrimidothiazine postulierten Reaktionsverlauf: das Valenztautomere ist in diesem Falle nicht zu isolieren, da seine Thermolyse rasch zum stabilen Pyrrolopyrimidin führt.



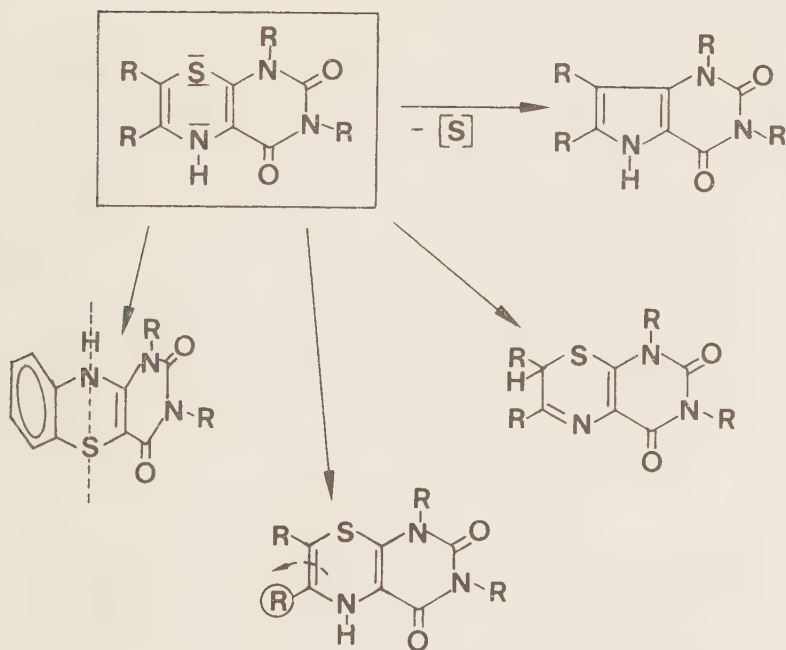
Einen entscheidenden Beitrag zur Aufklärung bzw. Bestätigung dieses Reaktionsverlaufes leisten die von SCHMIDT et al. ^{35, 36)} im Falle von 1,3-Thiazinen und 1,3-Oxazinen bewiesenen Thiirane bzw. Oxirane als Zwischenstufen der thermischen Eliminierung des Heteroatoms:



Ein ähnliches Verhalten konnte auch für Thiopyran-Derivate nachgewiesen werden.

Für die Betrachtung des Pyrimidothiazin-Systems ergibt sich somit ein komplexer Zusammenhang zwischen Substituenteneffekten und Stabilität des π -Elektronensystems: im Falle der Annelierung eines benzoiden Aromaten wird seine Desaktivierung infolge cyclischer Resonanz durch Faltung des Tricyclus

in der zentralen Achse der Heteroatome umgangen, bei substituierten Verbindungen - im Falle der 6-COOR-Substitution - wird die Elektronendichte entweder durch Akzeptor-Substituenten kompensiert oder es tritt - wie in der 7,8-Dihydro-Struktur - eine Stabilisierung bei Aufhebung der cyclischen Resonanz ein.



Über die bereits mitgeteilten Ergebnisse hinaus erschien eine ausführliche Untersuchung dieser Reaktion von Interesse, um einige wichtige Teilaspekte aufzuklären:

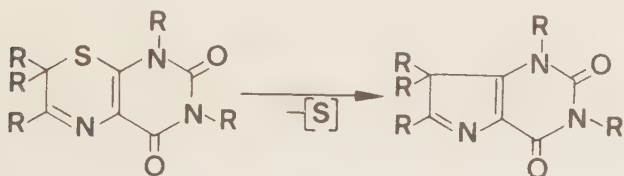
1. Lösungsmittel-Effekte
2. Die Bedeutung der 7-Substitution für den Reaktionsverlauf
3. Substituenten-Effekte bei Variation der 6-Substitution
4. Der Einfluß von Substituenten im Pyrimidin-Anteil
(N-1 und N-3)

Systematische Studien über den Einfluß der Polarität des Lösungsmittels auf den Reaktionsverlauf erbrachten keine nennenswerten Ergebnisse. Xylol erwies sich als ein gutes Solvens, das wegen seines hohen Siedepunktes eine quantitative Thermolyse erlaubt und außerdem den Vorzug hat, daß die im Vergleich zum Pyrimidothiazin meist schwerer löslichen Pyrrolopyrimidine beim Erkalten in sehr reiner Form auskristallisieren.

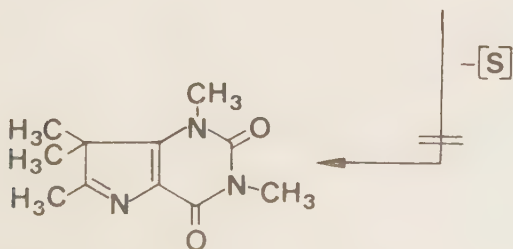
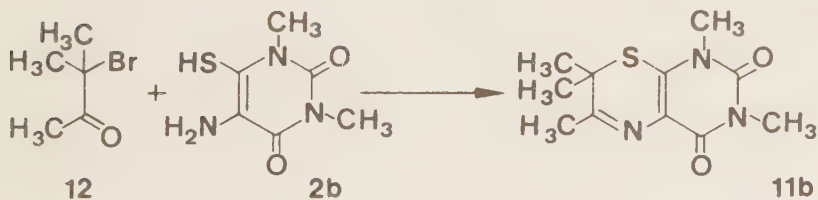
Zur genaueren Charakterisierung der strukturellen Voraussetzungen für das Gelingen der Thermolyse von Pyrimidothiazinen wurden Pyrimidothiazine mit unterschiedlicher Substitution in Position 6 bzw. 7 untersucht.

Einen Beitrag zur Theorie der Thiiran-Bildung im Zusammenhang mit der Schwefel-Eliminierung sollte das Verhalten

eines in 7-Stellung blockierten Thiazins leisten, das keiner Valenztautomerie unterliegen kann bzw. keine Ausbildung eines die Destabilisierung bedingenden 8π -Systems ermöglicht:



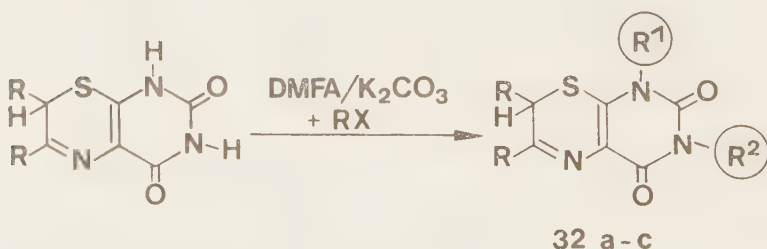
Aus **12** und **2b** ist entsprechend dem beschriebenen Reaktionsverlauf die 7,7-Dimethyl-Verbindung erhältlich, die sich beim Erhitzen erwartungsgemäß als stabil erweist. Diese Substanz übersteht selbst fünftägiges Kochen in Xylol ohne erkennbare Veränderungen. Sie zeigt auch nicht die bei anderen Pyrimidothiazinen auffallende Empfindlichkeit gegenüber Oxidationsmitteln, da in diesem Falle keine vergleichbaren Radikale mit cyclischer Resonanz entstehen können.



Die Eigenschaften der 7,7-Dimethyl-Verbindung bestätigen den vorgeschlagenen Mechanismus der Schwefel-Eliminierung, insbesondere die Bedeutung der Position 7 im Pyrimidothiazin-System für die Valenztautomerie als Voraussetzung für die Thermolyse.

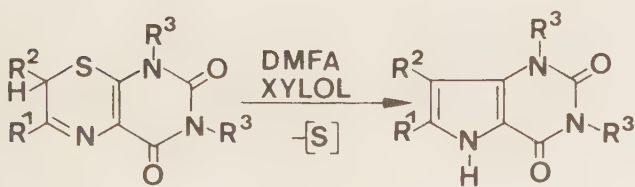
Im weiteren Verlauf der Untersuchungen von Substituenten-Effekten, die als Voraussetzung für die Entstehung der Pyrrolopyrimidine zu definieren sind, sollte ermittelt werden, ob auch im Falle von nicht-aromatischen Substituenten am Thiazin eine ausreichende Resonanz-Stabilisierung des Übergangszustandes gegeben ist.

Die 1,3-Disubstitutionsprodukte **32 a , b , c** , die durch N-Alkylierung entsprechender Pyrimidothiazine zugänglich waren, wurden auf Substituenten-Effekte im Pyrimidin-System untersucht.



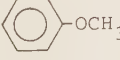
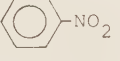
32 a	$R^1 = R^2 =$	CH_3
32 b		$\text{CH}_2\text{-CH}_3$
32 c		$\text{CH}_2\text{-}$ 
$\text{X} = \text{Br, Cl}$		

Die in der Tabelle angegebenen Pyrimidothiazine lassen sich (mit unterschiedlichen Reaktionszeiten) in die entsprechenden Pyrrolopyrimidine überführen:

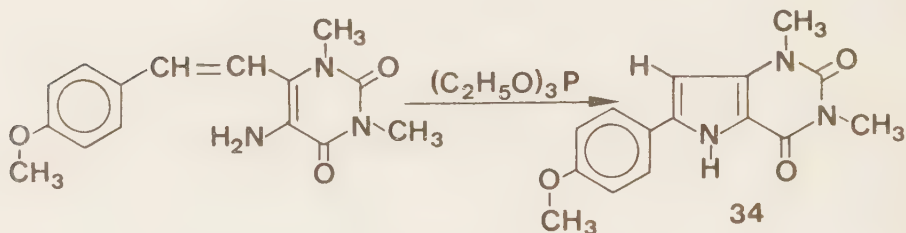


33 a - g

34 a - g

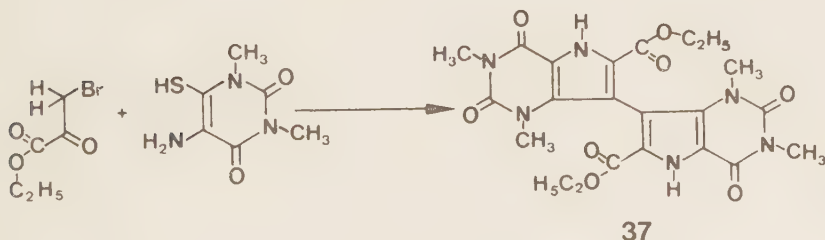
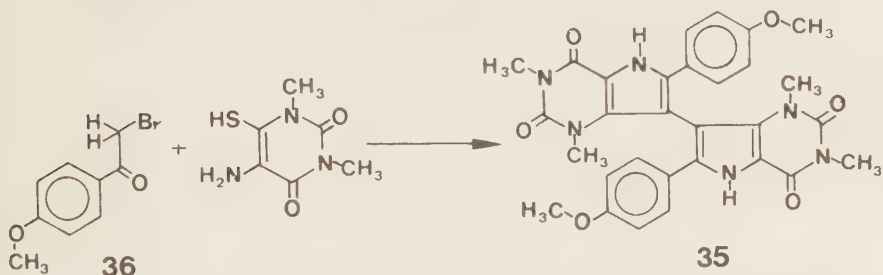
Nr.	$R^1 = R^2 = R^3 = -CH_3$		
33 a			
b	$R^1 =$ 	$R^2 = CH_3$	$R^3 = CH_3$
c	$R^1 =$ 	$R^2 = CH_3$	$R^3 = H$
d	$R^1 =$ 	$R^2 = CH_3$	$R^3 = CH_2 -$ 
e	$R^1 = R^2 =$ 		$R^3 = CH_2 - CH_3$
f	$R^1 =$ 	$R^2 = H$	$R^3 = CH_2 -$ 
g	$R^1 =$ 	$R^2 = H$	$R^3 = CH_2 -$ 

Für vergleichende Untersuchungen zur Struktur der Pyrrolopyrimidine sollte ein schon von TAYLOR ³⁾ beschriebenes Derivat herangezogen werden, dessen Synthese auf einem unabhängigen Wege erfolgt:



Alle Versuche, **34** durch Thermolyse des entsprechenden Pyrimidothiazins zu erhalten, waren jedoch ohne Erfolg - in allen Fällen entsteht das dimere Pyrrolopyrimidin **35**. Wie schon bei anderen Umsetzungen zeigt sich auch hier, daß die irreversible Dimerisierung der Pyrimidothiazine eine Konkurrenz-Reaktion ist, die auch durch sorgfältiges Arbeiten unter anaeroben Bedingungen nicht verhindert werden kann, besonders wenn der Aromat entsprechende Substituenten aufweist. Auch eine Hydrogenolyse von **35** zu **34** gelingt nicht.

Das gleiche Dimere **35** erhält man direkt bei der Umsetzung von **36** und **2b** ohne Isolierung des monomeren Thiazins. Ein entsprechendes Verhalten zeigt auch der Ester **37**, dessen Monomeres von PFLEIDERER et al. ¹³⁾ auf anderem Wege dargestellt werden konnte.



Die Entstehung der Pyrrolopyrimidine läßt sich gut UV-spektroskopisch kontrollieren: das Verschwinden des langwelligen Maximums in der Neutralverbindung bei 367 nm und das Auftreten eines Maximums bei 294 nm zeigendie quantitative Umsetzung an. Bei Protonierung ergibt sich nur eine geringfügige bathochrome Verschiebung des Maximums bei 294 nm,

im Gegensatz dazu ist der Unterschied zwischen Neutramolekül und Kation im Pyrimidothiazin sehr ausgeprägt.

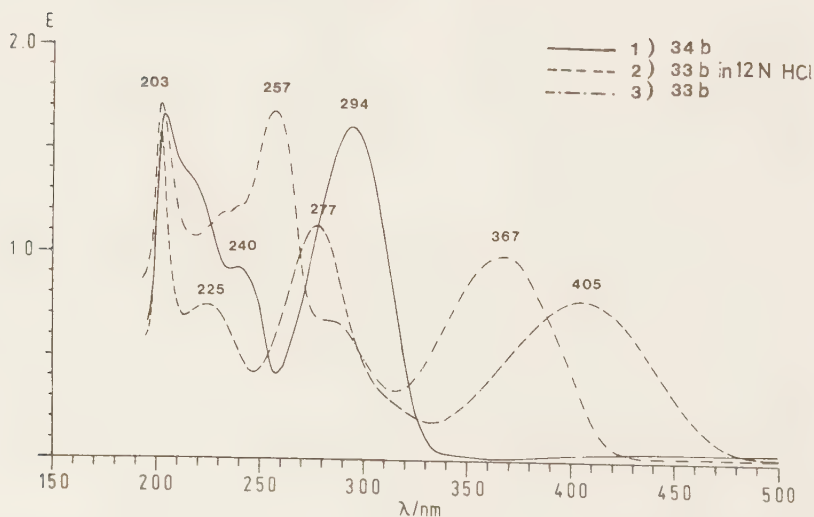
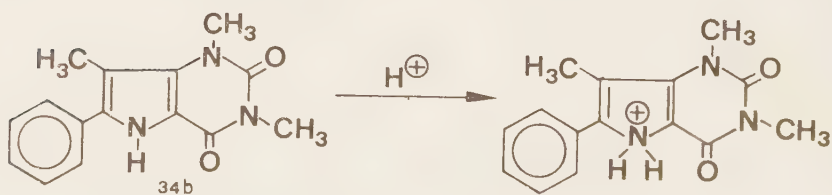
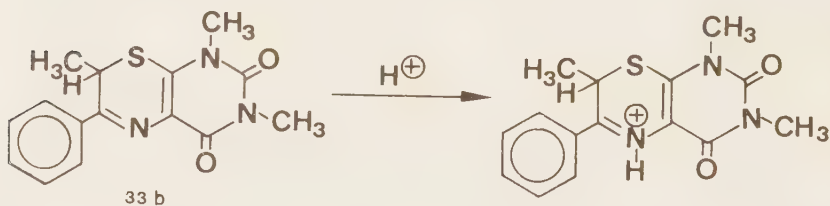
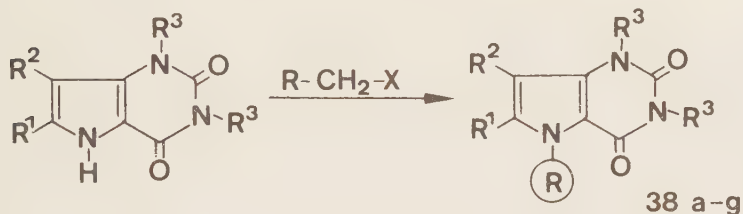


Abb. 8 : UV-Spektrum von 33b, 34b

Die spektralen Eigenschaften der Pyrrolopyrimidine und ihr Verhalten bei der Fragmentierung im Massenspektrum entsprechen denen der bereits beschriebenen Verbindungen.

Die Reaktivität des Pyrrol-Systems gegenüber Alkylierungsreagentien wurde untersucht, wobei eine Reihe N-5-substituierter Verbindungen erhalten wurde:



Nr.	R ¹	R ²	R ³	R
38 a			CH ₃	CH ₃
b		CH ₃	CH ₃	CH ₃
c			CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃
d			CH ₃	CH ₂ -CH ₃
e		CH ₃	CH ₃	CH ₂ -
f			CH ₂ -	CH ₂ -
g			CH ₃	CH ₂ -

Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wird ein Syntheseweg für aliphatisch substituierte Pyrimidothiazine beschrieben und die Schwefeleliminierung aus Pyrimidothiazinen zu Pyrrolopyrimidinen untersucht.

Es zeigt sich, daß monomere Pyrimidothiazine mit aliphatischen Resten in 6- bzw. 6- und 7-Position aus Thiouramil und α -halogenierten Carbonylverbindungen zugänglich sind. Das 6,7,7-trimethylierte Pyrimidothiazin wurde als wichtiger Beitrag zur Klärung des Mechanismus der Schwefel-Eliminierung aus Pyrimidothiazinen hergestellt.

Das Entstehen von Thiazinon-Derivaten und ihr Verhalten bei Alkylierungsreaktionen belegen, daß bei der Umsetzung von Thiouramil mit der α -Halogencarbonylkomponente der Angriff an der Mercapto-Gruppe erfolgen muß.

Auch gelingt auf dem beschriebenen Syntheseweg die Herstellung des 6-Carbäthoxypyrimidothiazins, das interessante Nebenprodukte ergibt. Es kann an diesem Beispiel gezeigt werden, daß auch die 5,8-Dihydro-Form der Pyrimidothiazine vorliegen kann, wenn durch Akzeptor-Substituenten eine ausreichende Stabilisierungsmöglichkeit gegeben ist. Als weitere Nebenprodukte konnten Thiazolo[5,4-d]pyrimidine gewonnen

werden sowie durch Selbstkondensation der Thiouramil-Komponente ein Bispyrimidopyrazin.

Bei der alkalischen Hydrolyse wird bei Pyrimidothiazinen und Thiazolopyrimidinen eine Aufspaltung des Pyrimidin-Ringes beobachtet.

Weiterhin wurde die thermische Schwefelabspaltung aus Pyrimidothiazinen unter Pyrrolopyrimidin-Bildung eingehend charakterisiert. Durch unterschiedliche Substitution in 6- bzw. 7-Stellung werden die strukturellen Voraussetzungen für diese Thermolyse abgeklärt, wobei sich zeigt, daß nur bei solchen Pyrimidothiazinen mit einem erfolgreichen Verlauf zu rechnen ist, die in 7-Stellung nicht durch Substituenten blockiert sind. Als Konkurrenzreaktion zur Schwefel-Eliminierung kann eine irreversible Dimerisierung auftreten.

Auf dem gezeigten Wege gelingt die Darstellung möglicherweise pharmakologisch interessanter Verbindungen. Nach der Literatur sind Pyrrolopyrimidine u. a. antibiotisch und diuretisch wirksam und zeigen Herz- und ZNS-Wirksamkeit ³⁷⁾ ³⁸⁾.

Auch bei Thiazolopyrimidinen werden antibakterielle und tumorhemmende Eigenschaften gefunden ³⁹⁾.

EXPERIMENTELLER TEIL

ALLGEMEINE ANGABEN

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einem Linström-Gerät bestimmt und sind unkorrigiert.

UV-Spektren: Die Elektronenspektren wurden mit einem Varian Techtron 635 M Spektralphotometer aufgenommen.

IR-Spektren: Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte im Perkin-Elmer Spektralphotometer 421 bzw. Spektralphotometer 237.

¹H-NMR-Spektren: Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit einem Varian A 60A bzw. T 60-Gerät unter Verwendung der jeweils angegebenen Lösungsmittel mit TMS als internem Standard aufgenommen. Die chemische Verschiebung ist in ppm nach der δ -Skala angegeben.

Massenspektren: Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte im Massenspektrometer CH 7 VARIAN MAT. Für die Hochauflösung diente ein CH 5 D VARIAN MAT-Gerät *).

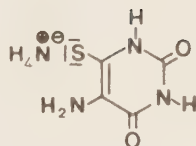
*) Herrn Dr. G. Holzmann im Institut für Organische Chemie der FU Berlin danke ich für die Aufnahme des hochaufgelösten Massenspektrums und Herrn J. Lindemann im Pharmazeutischen Institut der FU Berlin für die Unterstützung bei der Analyse des hochaufgelösten Massenspektrums.

Elementaranalysen: Die Elementaranalysen wurden in der analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der FU Berlin sowie bei der Firma I. Beetz, Kronach durchgeführt.

1. DARSTELLUNG DER AUSGANGSVERBINDUNGEN

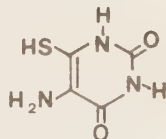
6-Thiouramil-Ammoniumsalz

Die Darstellung erfolgte nach einer von FISCHER und ACH⁴⁰⁾ beschriebenen, von HAGER und KAISER³⁰⁾ veränderten Methode durch Aufspaltung von Harnsäure mit 40 % Ammoniumsulfidlösung.



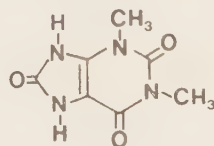
6-Thiouramil (2a)

Die freie Säure wurde aus der wässrigen Ammoniumsalzlösung durch Ansäuern mit Eisessig erhalten.



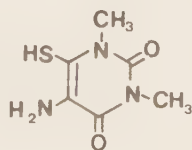
1,3-Dimethyl-harnsäure

Nach einer modifizierten Vorschrift von TRAUBE^{41, 42)} kann die 1,3-Dimethyl-harnsäure aus N,N'-Dimethylharnstoff und Cyanessigester hergestellt werden.



1,3-Dimethyl-6-thiouramil (2b)

Analog zur obigen Vorschrift wurde die Verbindung aus Dimethylharnsäure durch Aufspaltung mit 40 % Ammoniumsulfidlösung gewonnen.



Schmp. 290°C , ab 200°C Zers.

2. DARSTELLUNG DER PYRIMIDO [4,5-B] [1,4]-THIAZINE

2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift:

0,01 mol 6-Thiouramil-Ammoniumsalz oder 1,3-Dimethyl-6-thiouramil werden bei Raumtemperatur in 20 ml DMSO unter Stickstoff gelöst. Bei Verwendung von 1,3-Dimethyl-6-thiouramil wird alkoholische Methylaminlösung zugesetzt, und zwar im Verhältnis Lösungsmittel/Hilfsbase 10 + 1. Dann wird 0,012 mol der α -Halogen-Carbonylverbindung zugetropft und die Reaktionsmischung gerührt. Der Niederschlag wird mit wenig Wasser oder Isopropanol gewaschen und aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

DARSTELLUNG ALIPHATISCHER PYRIMIDOTHIAZIN-DERIVATE

1,3,6,7-Tetramethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrimido-
[4,5-b][1,4]-thiazin (10)

Hellgelbe glänzende Blättchen

Schmp. 164°C (Äthanol)

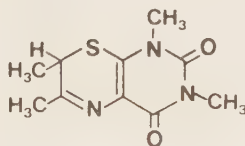
C₁₀H₁₃N₃O₂S (239,3)

Mol.-Masse: 239 (massenspektr.)

Ausbeute: 52 % d. Th.

Ber. C 50,19 H 5,47 N 17,56 S 13,39

Gef. C 50,36 H 5,49 N 17,56 S 13,37



¹H-NMR (CF₃COOH): δ [ppm] 1,78 (d, C-CH₃) 2,98 (s, C-CH₃)
 3,58 (s, N-CH₃) 3,75 (s, N-CH₃)
 4,55 (q, C-H)

1,9 g **2b** wird in 20 ml DMSO unter Zusatz von 2 ml Methylamin mit 1,8 g 3-Brom-butan-2-on zur Reaktion gebracht. Nach 24-stündigem Stehen im Kühlschrank scheidet sich ein hellgelber Niederschlag ab, der mit wenig Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert wird.

6,7,7-Trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrimido-
[4,5-b][1,4]-thiazin (11a)

Gelbkörniges Pulver

Schmp. 258°C (Äthanol)

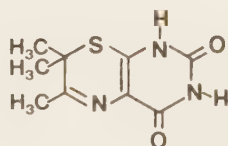
$C_9H_{11}N_3O_2S$ (225,2)

Mol.-Masse: 225 (massenspektr.)

Ausbeute: 56 % d. Th.

Ber. C 47,98 H 4,92 N 18,65 S 14,23

Gef. C 47,53 H 4,76 N 18,40 S 13,94



1H -NMR (DMSO- d_6): δ [ppm] 1,4 (s, C-CH $_3$, C-CH $_3$) 2,2 (s, C-CH $_3$)
 10,92 (s, N-H) 11,22 (s, N-H)

0,01 mol 6-Thiouramil-Ammoniumsalz und 0,012 mol α -Brom-methyl-isopropylketon werden in 90 ml Äthanol/Wasser (2 : 1) unter Stickstoff ca. 6 Stunden rückfließend erhitzt. Es scheidet sich schon während des Erhitzens ein gelber Niederschlag ab, der mit wenig Wasser und Äthanol gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert wird.

1,3,6,7,7,-Pentamethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrimido-
[4,5-~~b~~] [1,4]-thiazin- (11b)

Orangefarbene Kristalle

Schmp. 207°C (Xylol)

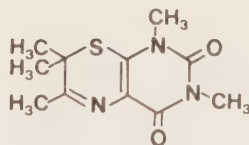
C₁₁H₁₅N₃O₂S (253,3)

Mol.-Masse: 253 (massenspektr.)

Ausbeute: 85 % d. Th.

Ber. C 52,15 H 5,96 N 16,98 S 12,65

Gef. C 52,43 H 6,11 N 16,76 S 12,12



¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] 1,48 (s, C-CH₃, C-CH₃) 2,30 (s, C-CH₃)
 3,42 (s, N-CH₃) 3,46 (s, N-CH₃)

0,95 g **2b** werden in 20 ml DMSO unter Zusatz von 1 ml Methylamin unter Stickstoff gelöst. Dazu gibt man tropfenweise 1 g α-Brom-isopropyl-methylketon, wobei sich die gelbgrüne Lösung rasch über schwarz/rot/rotbraun nach gelborange verfärbt. Nach ca. 20 Minuten fällt ein gelblicher feinkristalliner Niederschlag aus, der mit wenig Äthanol gewaschen und aus Xylol umkristallisiert wird.

Bei der Umsetzung in DMFA bzw. in Äthanol/Wasser/Natriumacetat-Puffer wird ebenfalls das obige Produkt erhalten.

1,3,6-Trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrimido-
[4,5-b][1,4]-thiazin (8)

Hellbraunes Pulver

Schmp. 240°C (DMSO)

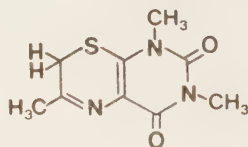
$C_9H_{11}N_3O_2S$ (225,2)

Mol.-Masse: 225 (massenspektr.)

Ausbeute: 30 % d. Th.

Ber. C 47,99 H 4,92 N 18,65

Gef. C 47,42 H 4,55 N 18,52



2 b und Bromaceton werden in DMSO unter Zusatz von Methylamin umgesetzt. Der hellbraune Niederschlag wird mit wenig Isopropanol gewaschen und aus DMSO umkristallisiert.

2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrimido-[4,5-b][1,4]-thiazin-
6-carbonsäureäthylester (44)

Feine gelbe Nadeln

Schmp. > 300°C (Zers.)

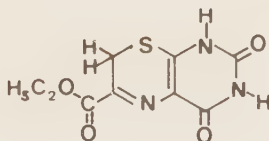
C₉H₉N₃O₄S (255,1)

Mol-Masse: 255 (massenspektr.)

Ausbeute: 55 % d. Th.

Ber. C 42,34 H 3,55 N 16,46 S 12,55

Gef. C 41,28 H 3,27 N 15,74 S 12,34 *)



0,9 g 6-Thiouramil-Ammoniumsalz werden mit 1,3 g Brom-brenz-
 traubensäureäthylester versetzt und ca. 4 Stunden bei 40°C
 gerührt. Nach 48-stündigem Stehenlassen im Kühlschrank
 fallen aus der klaren roten Reaktionslösung feine gelbe
 Nadeln aus. Diese werden mit wenig Wasser gewaschen und bei
 100°C getrocknet.

*) Trotz mehrfachen Umkristallisierens aus DMSO war die
 Substanz nicht analysenrein zu erhalten.

1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrimido-[4,5-b]-
[1,4]-thiazin-6-carbonsäureäthylester (5)

Feine gelbgrüne Nadeln

Schmp. 138°C (Äthanol)

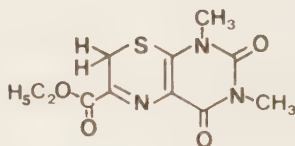
$C_{11}H_{13}N_3O_4S$ (283,3)

Mol.-Masse: 283 (massenspektr.)

Ausbeute: 75 % d. Th.

Ber. C 46,63 H 4,62 N 14,83 S 11,32

Gef. C 46,48 H 4,52 N 14,69 S 10,96



1H -NMR (DMSO- d_6): δ [ppm] 1,32 (t, $\underline{CH_3}$) 3,24 (s, N- $\underline{CH_3}$) 3,44 (s, N- $\underline{CH_3}$)
 3,88 (s, $\underline{CH_2}$) 4,32 (q, $\underline{CH_2}$)

2b und Brom-brenztraubensäureäthylester werden in DMSO/Methylamin (10+1) umgesetzt. Nach längerem Stehen im Kühltank fallen aus der rotbraunen Lösung gelbgrüne Nadeln aus. Diese werden mit wenig Isopropanol gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrimido-[4,5-b]-
[1,4]-thiazin-6-carbonsäure (29)

Gelbe Nadeln

Schmp. 133°C (Methanol)

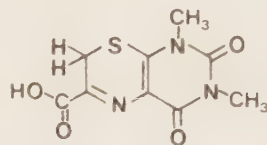
$C_9H_9N_3O_4S$ (255,2)

Mol.-Masse: 255 (massenspektr.)

Ausbeute: 72 % d. Th.

Ber. C 42,34 H 3,56 N 16,46

Gef. C 42,13 H 3,38 N 16,35



1H -NMR (DMSO- d_6): δ [ppm] 1,6 (s, N-CH $_3$) 1,71 (s, N-CH $_3$)
 1,93 (s, C-CH $_2$)

1,4 g **5** werden in 20 ml 2 N NaOH in der Kälte gelöst
 und mit 2 N HCl angesäuert. Der gelbkörnige Niederschlag
 wird aus Methanol umkristallisiert.

1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-7H-pyrimido-[4,5-b]-
[1,4]-thiazin-6-carbonsäureamid (45)

Hellgrüne Nadeln

Schmp. 232°C (Methanol)

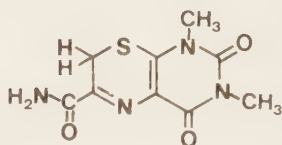
$C_9H_{10}N_4O_3S$ (254,2)

Mol.-Masse: 254 (massenspekt.)

Ausbeute: 20 % d. Th.

Ber. C 42,51 H 3,96 N 22,04 S 12,62

Gef. C 42,42 H 3,98 N 21,96 S 12,50



Eine Suspension von 1 g **5** in konzentriertem Ammoniak wird eine Woche lang stehen gelassen. Aus der überstehenden Lösung fällt ein grüner Niederschlag, der aus Methanol in hellgrünen Nadeln auskristallisiert.

1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-pyrimido-
[4,5-b][1,4]-thiazin (**13**)

Gelblich-weiße Nadeln

Schmp. 257°C (Äthanol)

$C_8H_9N_3O_3S$ (227,2)

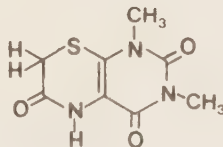
Mol.-Masse: 227 (massenspektr.)

Ausbeute: a) 64 % d. Th.

b) 52 % d. Th.

Ber. C 42,28 H 3,99 N 18,49

Gef. C 42,36 H 4,02 N 18,48



1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm : 3,21 (s, N- $\underline{CH}_3$) 3,38 (s, N- $\underline{CH}_3$)
3,58 (s, $\underline{CH}_2$) 9,48 (s, N- $\underline{H}$)

a) 0,01 mol **2b** wird mit 0,012 mol Bromessigsäureäthylester in DMSO unter Zusatz von Methylamin umgesetzt. Der nach 2 Stunden entstehende Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert.

b) 1,9 g **2b** werden in 20 ml DMSO gelöst, mit 2 ml Hilfsbase und 2,5 g Bromacetyl bromid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert.

1,3,5-Trimethyl-2,4,6-trioxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-pyrimido-
[4,5-b][1,4]-thiazin (13 a)

Weißer Kristallnadeln

Schmp. 183°C (CHCl₃)

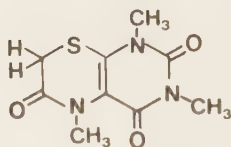
C₉H₁₁N₃O₃S (241,2)

Mol.-Masse: 241 (massenspektr.)

Ausbeute: 80 % d. Th.

Ber. C 44,81 H 4,59 N 17,41

Gef. C 44,92 H 4,63 N 17,49



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 3,16 (s, N-CH₃), 3,20 (s, N-CH₃)
 3,40 (s, N-CH₃), 3,60 (s, CH₂)

500 mg (0,002 mol) **13** werden in 50 ml Aceton suspendiert und mit 0,4 g KOH plv. versetzt. Langsam werden 3 g (0,02 mol) Methyljodid zugetropft und die Suspension ca. 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Laufe dieser Zeit geht die Suspension in Lösung, die dann auf Eiswasser gegossen und mit CHCl₃ extrahiert wird. Die vereinigten Chloroformextrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Nach Zugabe einiger Tropfen Isopropanol kristallisiert **13 a** aus. ⁴³⁾

3. THIAZIN-3,5-DICARBONSÄURE-DERIVATE AUS PYRIMIDOTHIAZINEN

6-Methylamino-5-(N-methyl-carbamoyl)-2H-1,4-thiazin-3-carbonsäure

(30)

Goldgelbe Blättchen

Schmp. 165°C (Äthanol)

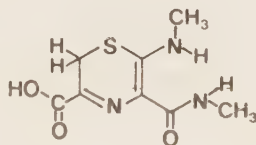
$C_8H_{11}N_3O_3S$ (229,2)

Mol.-Masse: 229 (massenspektr.)

Ausbeute: 85 % d. Th.

Ber. C 41,9 H 4,83 N 18,34

Gef. C 41,2 H 5,01 N 18,12



1H -NMR (DMSO- d_6): δ [ppm] 2,70 (d, $J=5$ Hz, $N-CH_3$), 2,98 (d, $J=5$ Hz, $N-CH_3$), 3,78 (s, CH_2), 8,18 (m, $N-H$, austauschbar mit D_2O), 10,75 (m, $N(CO)-H$, austauschbar mit D_2O)

2 g **5** werden in 20 ml 2N NaOH unter Rühren bei 95°C gelöst. Die Reaktionslösung wird dann schnell auf 50°C abgekühlt und vorsichtig mit 2 N HCl angesäuert. Beim Abkühlen fällt ein orangefarbener Niederschlag aus, der aus Äthanol umkristallisiert wird.

2-Methyl-6-methylamino-5-(N-methyl-carbamoyl)-2H-1,4-thiazin-
3-carbonsäure (46)

Gelbe Kristalle

Schmp. 188°C, (Aufschäumen) (Xylol)

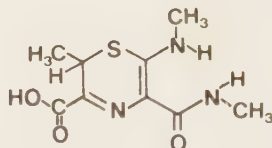
C₉H₁₃N₃O₃S (243,2)

Mol.-Masse: 243 (massenspekt.)

Ausbeute: 90 % d. Th.

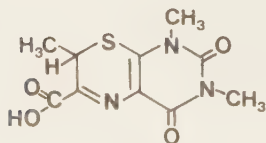
Ber. C 44,43 H 5,39 N 17,27 S 13,18

Gef. C 44,40 H 5,38 N 17,26 S 13,11



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 1,16 (d, J=7 Hz, C-CH₃), 2,69 (d, J=5 Hz, N-CH₃), 2,98 (d, J=5 Hz, N-CH₃), 4,50 (q, J=7 Hz, C(2)-H), 8,20 (q, N-H, mit D₂O austauschbar)

0,9 g **39** werden in 30 ml 2N NaOH unter Erwärmen gelöst, filtriert und vorsichtig mit 3N HCl auf pH 6 gebracht. Der entstehende gelbe kristalline Niederschlag wird mit wenig Wasser gewaschen und aus Xylol umkristallisiert.



4. DARSTELLUNG VERSCHIEDENER THIAZOLOPYRIMIDIN-DERIVATE

1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-thiazolo [5,4-d]
pyrimidin (**26**)

Grünlich-weiße Nadeln

Schmp. 290°C (Äthanol)

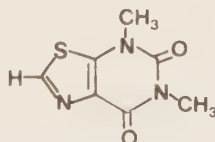
$C_7H_7N_3O_2S$ (197,2)

Mol.-Masse: 197 (massenspektr.)

Ausbeute: 48 % d. Th.

Ber. C 42,63 H 3,57 N 21,31

Gef. C 42,53 H 3,60 N 21,30



1,87 g (0,01 mol) **2b** werden in 20 ml DMSO gelöst und nach Zutropfen von 1,5 g (0,012 mol) Oxalylchlorid 4 Stunden gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-thiazolo[5,4-d]-
pyrimidin-6-carbonsäureäthylester (22)

Farblose Nadeln

Schmp. 198°C (Äthanol)

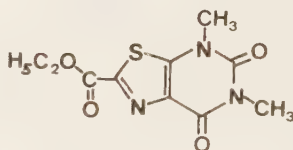
$C_{10}H_{11}N_3O_4S$ (269,2)

Mol.-Masse: 269 (massenspekt.)

Ausbeute: 76 % d. Th.

Ber. C 44,60 H 4,17 N 15,61 S 11,91

Gef. C 44,65 H 4,20 N 15,72



1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 1,45 (t, $J=7$ Hz, $-CH_2-\underline{CH}_3$)
 3,45 (s, N- CH_3), 3,63 (s, N- CH_3),
 4,50 (q, $J=7$ Hz, $-CH_2-$)

0,01 mol **2b** werden in 20 ml DMSO gelöst und mit 0,012 mol Brombrenztraubensäureäthylester versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Isopropanol gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

5-Methylamino-4-(N-methyl-carbamoyl)-thiazol-2-carbonsäure

(27)

Farblose Nadeln

Schmp. 185°C (Äthanol)

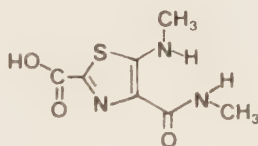
$C_7H_9N_3O_3S$ (215,2)

Mol.-Masse: 215 (massenspektr.)

Ausbeute: 53 % d.Th.

Ber. C 39,06 H 4,21 N 19,52

Gef. C 38,78 H 4,04 N 19,47



1H -NMR (DMSO- d_6): δ [ppm] 2,90 (d, $J=4$ Hz, $N-\underline{CH}_3$),
 3,10 (d, $J=4$ Hz, $N-\underline{CH}_3$),
 7,8 (m, $N-\underline{H}$), 8,3 (m, $N-\underline{H}$)

22 wird in 2 N NaOH gelöst und mit 3 N HCl angesäuert.

Der Niederschlag wird nach dem Absaugen aus Äthanol umkristallisiert.

5. DARSTELLUNG VERSCHIEDENER PYRROLO-PYRIMIDIN-DERIVATE

5.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften

Methode A

0,01 mol des Pyrimidothiazins werden unter Stickstoff in 100 ml Xylol ca. 12 Stunden rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der dabei entstehende Niederschlag aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Methode B

0,01 mol des Pyrimidothiazins werden in einer genügenden Menge Dimethylformamid (DMFA) unter Stickstoff gelöst und mindestens 8 Stunden rückfließend erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand weiterverarbeitet.

Methode C

Jeweils 0,01 mol Thiouramil und α -halogeniertes Keton werden 5 bis 12 Stunden in Dimethylformamid (DMFA) oder Xylol rückfließend erhitzt.

1,3,6,7-Tetramethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-pyrrolo
[3,2-d]pyrimidin (34a)

Weiße Kristalle

Schmp. 314°C (Äthanol)

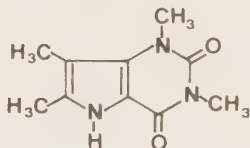
C₁₀H₁₃N₃O₂ (207,2)

Mol.-Masse: 207 (massenspekt.)

Ausbeute: 55 % d. Th.

Ber. C 57,96 H 6,32 N 20,28

Gef. C 57,85 H 6,29 N 20,27



Nach Methode C werden **2b** und 3-Brom-butan-2-on in DMFA 24 Stunden rückfließend erhitzt. Die anfangs gelbe Reaktionslösung färbt sich langsam orange, dann dunkelgrün und schließlich schwarzbraun. Der dunkelbraune Niederschlag wird mit Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle ausgekocht. Das klare Filtrat wird eingengt, wobei ein feiner weißkristalliner Niederschlag ausfällt.

Auch nach Methode B kann **34a** erhalten werden, indem man 500 mg **33a** 36 Stunden in DMFA rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wird zum größten Teil abdestilliert und der ausfallende Niederschlag mehrere Male aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

1,3,7-Trimethyl-2,4-dioxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-
pyrrolo-[3,2-d]-pyrimidin (34 b)

Weiß e Nadeln

Schmp. 291°C (Äthanol)

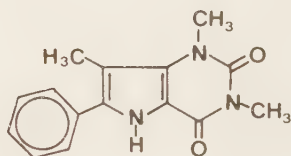
C₁₅H₁₅N₃O₂ (269,3)

Mol.-Masse: 269 (massenspektr.)

Ausbeute: 60 % d. Th.

Ber. C 66,89 H 5,61 N 15,60

Gef. C 66,49 H 5,27 N 15,65



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 2,34 (s, CH₃), 3,34 (s, N-CH₃),
 3,60 (s, N-CH₃), 7,46 (s, Aromat),
 12,06 (s, N-H)

1,5 g **33b** werden nach Methode A 8 Stunden rückfließend
 erhitzt. Der entstehende weiße Niederschlag wird aus
 Äthanol umkristallisiert.

7-Methyl-2,4-dioxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-pyrrolo [3,2-d]
pyrimidin (34 c)

Farblose Kristalle

Schmp. > 320°C (Äthanol)

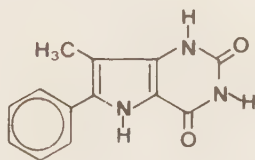
$C_{13}H_{11}N_3O_2$ (241,2)

Mol.-Masse: 241 (massenspektr.)

Ausbeute: 20 % d. Th.

Ber. C 64,72 H 4,60 N 17,42

Gef. C 64,80 H 5,09 N 16,71



1 g **33 c** wird nach Methode B 12 Stunden erhitzt. Der nach Stehen im Kühlschrank ausfallende Niederschlag wird nach dem Absaugen aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

1,3-Dibenzyl-7-methyl-2,4-dioxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
5H-pyrrolo-[3,2-d]-pyrimidin (34 d)

Feine weiße Nadeln

Schmp. 224°C (Methanol)

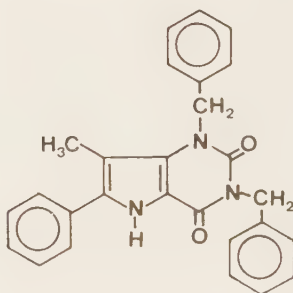
C₂₇H₂₃N₃O₂ (421,5)

Mol.-Masse: 421 (massenspekt.)

Ausbeute: 25 % d. Th.

Ber. C 76,94 H 5,50 N 9,97

Gef. C 76,64 H 5,58 N 9,97



¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] 2,12 (s, -CH₃), 5,1 (s, -CH₂-)
 5,43 (s, -CH₂-) 7,3 (m, -C₆H₅)
 11,15 (s, N-H) austauschbar mit D₂O

500 mg **33 d** werden nach Methode A 72 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des größten Teils des Lösungsmittels wird der ausgefallene Niederschlag aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

1,3-Diäthyl-2,4-dioxo-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-
pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (34 e)

Weißer Kristalle

Schmp. 295°C (Äthanol)

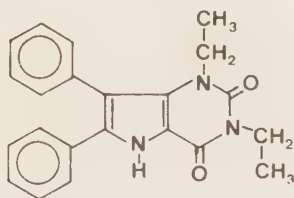
C₂₂H₂₁N₃O₂ (359,4)

Mol.-Masse: 359 (massenspekt.)

Ausbeute: 31 % d. Th.

Ber. C 73,52 H 5,89 N 11,69

Gef. C 73,37 H 5,93 N 11,67



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 0,80 (t, J = 6 Hz, -CH₂-CH₃),
 1,15 (t, J = 6 Hz, -CH₂-CH₃),
 3,56 (q, J = 6 Hz, -CH₂-CH₃),
 4,0 (q, J = 6 Hz, -CH₂-CH₃),
 7,22 (s, Aromat), 7,40 (s, Aromat),
 12,46 (s, breit, N-H)

Nach Methode B werden 450 mg **33e** in 50 ml DMFA erhitzt.

Aus der klaren gelben Lösung fällt nach 8 Stunden während
 des Abkühlens ein weißer Niederschlag aus. Dieser wird aus
 Äthanol umkristallisiert.

1,3-Dibenzyl-2,4-dioxo-6-(p-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-
5H-pyrrolo-[3,2-d]-pyrimidin (34 f)

Gelbweiße Kristalle

Schmp. 282°C (Xylol)

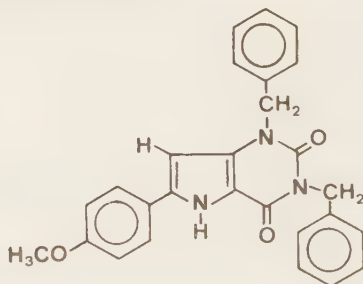
C₂₇H₂₃N₃O₃ (437,5)

Mol.-Masse: 437 (massenspektr.)

Ausbeute: 43 % d. Th.

Ber. C 74,12 H 5,30 N 9,60

Gef. C 73,76 H 5,40 N 9,38



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 3,8 (s, -OCH₃), 5,15 (s, -CH₂-C₆H₅)
 6,57 (s, C(7)H), 7,3 (s, -C₆H₆-C₆H₅)
 6,97 (d, J=9 Hz, 2 H, Aromat in C(6))
 7,82 (d, J=9 Hz, 2 H, Aromat in C(6))
 13,25 (s, N-H)

Nach Methode A wird **33 f** in das entsprechende Pyrrolo-pyrimidin überführt.

1,3-Dibenzyl-2,4-dioxo-6-(p-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-
5H-pyrrolo-[3,2-d]-pyrimidin (34 g)

Gelbe Kristallnadelchen

Schmp. 295°C

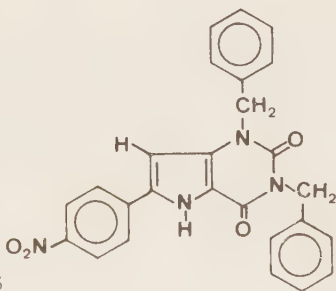
$C_{26}H_{21}N_4O_4$ (453,4)

Mol.-Masse: 453 (massenspektr.)

Ausbeute: 38 % d. Th.

Ber. C 68,86 H 4,66 N 12,35

Gef. C 68,49 H 4,72 N 12,29



Aus dem entsprechenden Pyrimidothiazin **33g** wird nach
 Methode B **34 g** erhalten.

6. ALKYLIERUNGSREAKTIONEN DER PYRROLO-PYRIMIDIN-DEFRIVATE

6.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift

0,05 mol des entsprechenden Pyrrolo-pyrimidins werden
 mit 0,06 mol des Alkylierungsreagenzes in einer Dimethyl-
 formamid/Pottasche-Suspension umgesetzt und 24 Stunden
 bei Zimmertemperatur gerührt. Diese Suspension wird
 in Eiswasser gegossen und mit verdünnter Essigsäure
 auf pH 5 eingestellt. Der Niederschlag wird aus dem
 jeweils angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

1,3,5-Trimethyl-2,4-dioxo-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
5H-pyrrolo-[3,2-d]-pyrimidin (38a)

Farblose Nadeln

Schmp. 289°C (Methanol)

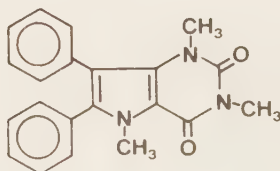
$C_{21}H_{19}N_3O_2$ (345,4)

Mol.-Masse: 345 (massenspektr.)

Ausbeute: 57 % d. Th.

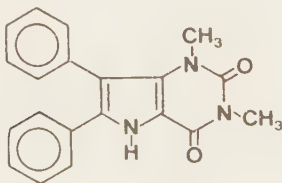
Ber. C 73,02 H 5,54 N 12,17

Gef. C 73,12 H 5,68 N 12,17



1H -NMR (CF_3COOD): δ [ppm] 3,36 (s, N-CH₃), 3,66 (s, N-CH₃),
 3,97 (s, N-CH₃), 7,3 (s, Aromaten)

1,5 g (0,005 mol) **40** werden in 40 ml DMFA bei 80°C gelöst,
 mit 3,2 g wasserfreiem K_2CO_3 und 2,5 g (0,02 mol) Dimethyl-
 sulfat versetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt.
 Dann wird auf 60 ml Eiswasser gegossen, mit verdünnter Essig-
 säure auf pH 5 eingestellt und der Niederschlag aus Methanol
 umkristallisiert.



40

1,3,5,7-Tetramethyl-2,4-dioxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
5H-pyrrolo-[3,2-d]-pyrimidin (38b)

Weiß e Nadeln

Schmp. 201°C (Äthanol)

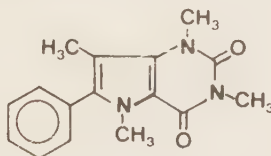
C₁₆H₁₇N₃O₂ (283,3)

Mol.-Masse: 283 (massenspektr.)

Ausbeute: 85 % d. Th.

Ber. C 67,83 H 6,05 N 14,83

Gef. C 67,52 H 5,89 N 14,67



¹H-NMR (CF₃COOH): δ [ppm] 2,31 (s, C-CH₃), 3,66 (s, N(3)-CH₃),
 3,86 (s, N(1)-CH₃), 3,98 (s, N(5)-CH₃)
 7,56 (s, Aromat)

250 mg **34b** werden in 20 ml DMFA bei 80°C auf dem Wasserbad gelöst. Unter Rühren werden 650 mg fein gepulvertes wasserfreies K₂CO₃ und 340 mg Dimethylsulfat in DMFA gelöst zugefügt, nach 24 Stunden aufgearbeitet und der Niederschlag aus Äthanol umkristallisiert.

1,3,5-Triäthyl-2,4-dioxo-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
5H-pyrrolo-[3,2-d]-pyrimidin (38 c)

Weiß e Nadeln

Schmp. 150°C (Methanol)

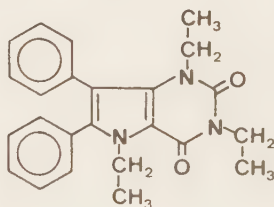
C₂₄H₂₅N₃O₂ (387,4)

Mol.-Masse: 387 (massenspektr.)

Ausbeute: 85 % d. Th.

Ber. C 74,39 H 6,53 N 10,84

Gef. C 74,05 H 6,46 N 11,00



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 0,8 (t, -CH₃, J=7 Hz), 1,17 (t, -CH₃/
 -CH₃, J=7 Hz), 3,3 - 4,6 (m, breit,
 -CH₂/-CH₂-/-CH₂-), 7,3 (m, -C₆H₅/
 C₆H₅)

In 40 ml DMFA werden 2 g **41** gelöst, mit 1,6 g K₂CO₃ und
 3,5 g Äthylbromid in DMFA gelöst versetzt und 24 Stunden
 bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Eingießen der Reaktions-
 Mischung in 40 ml Eiswasser stellt man den pH-Wert mit ver-
 dünnter Essigsäure auf pH 5 ein. Der gelbliche körnige
 Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert.

5-Äthyl-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetra-
hydro-5H-pyrrolo-[3,2-d]-pyrimidin (38d)

Weiße Nadeln

Schmp. 206°C (Äthanol)

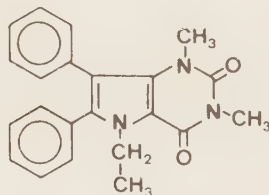
C₂₂H₂₁N₃O₂ (359,4)

Mol.-Masse: 359 (massenspekt.)

Ausbeute: 60 % d. Th.

Ber. C 73,51 H 5,89 N 11,69

Gef. C 73,62 H 5,95 N 11,69



¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] 1,3 (t, J=6 Hz, -CH₂-CH₃), 3,26
 (s, N-CH₃), 3,59 (s, N-CH₃), 4,37 (q,
 J=6 Hz, -CH₂-), 7,25 (s, Aromat)

Im Wasserbad werden 700 mg **40** bei 80°C in 40 ml DMFA gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 1 g fein gepulvertes K₂CO₃ und 700 mg Äthylbromid in 2 ml DMFA gelöst. Diese Mischung wird 24 Stunden gerührt und anschließend auf 40 ml Eiswasser gegossen. Der weiße Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert.

5-Benzyl-1,3,7-trimethyl-2,4-dioxo-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
5H-pyrrolo-[3,2-d]-pyrimidin (38 e)

Weiß Kristalle

Schmp. 187°C (Äthanol)

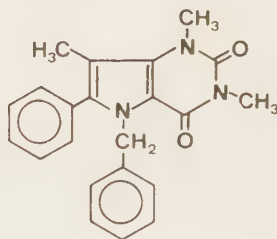
$C_{22}H_{21}N_3O_2$ (359,4)

Mol-Masse: 359 (massenspekt.)

Ausbeute: 65 % d. Th.

Ber. C 73,52 H 5,89 N 11,69

Gef. C 74,01 H 6,09 N 11,37



1H -NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 2,2 (s, C- CH_3), 3,4 (s, N- CH_3),
 3,75 (s, N- CH_3), 5,5 (s, $-CH_2-$),
 7,3 (m, Aromaten)

In eine Lösung von 250 mg **34b** in 20 ml DMFA gibt man 650 mg gepulvertes wasserfreies K_2CO_3 . Nach Zugabe von 340 mg Benzylbromid läßt man unter Rühren 24 Stunden reagieren. Die hellgelbe Lösung wird dann auf 30 ml Eiswasser gegossen und mit verdünnter Essigsäure auf pH 5 eingestellt. Der entstehende weiße Niederschlag wird mit viel Wasser gewaschen und aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

1,3,5-Tribenzyl-2,4-dioxo-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
5H-pyrrolo-[3,2-d]-pyrimidin (38 f)

Weißer Kristallnadeln

Schmp. 256°C (Äthanol)

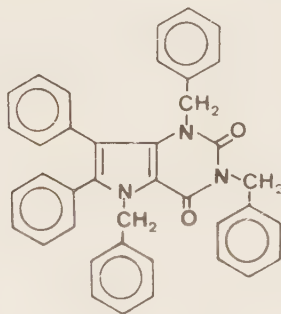
C₃₉H₃₁N₃O₂ (573,7)

Mol.-Masse: 573 (massenspekt.)

Ausbeute: 27 % d. Th.

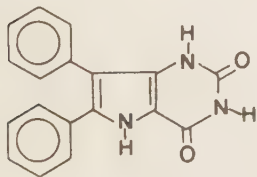
Ber. C 81,65 H 5,45 N 7,32

Gef. C 81,17 H 5,04 N 6,96



¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 4,86 (s, breit, -CH₂-), 5,53 (s, breit, -CH₂-), 5,56 (s, breit, -CH₂-), 7,0-7,5 (m, Aromaten)

750 mg **41** werden in DMFA mit 1 g K₂CO₃ und 2 g Benzylbromid versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird dann auf Eiswasser gegossen und mit verdünnter Essigsäure auf pH 5 eingestellt, wobei sich ein gelbes Öl abscheidet, das nach Zusatz von Äthanol auskristallisiert.



41

5-(2,3-Epoxy-propyl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-6,7-diphenyl-
1,2,3,4-tetrahydro-5H-pyrrolo-3,2-d-pyrimidin (**38 g**)

Weißer Kristalle

Schmp. 152°C (Methanol)

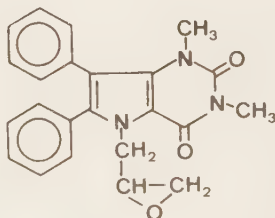
$C_{23}H_{21}N_3O_3$ (387,4)

Mol.-Masse: 387 (massenspektr.)

Ausbeute: 65 % d. Th.

Ber. C 71,30 H 5,46 N 10,85

Gef. C 71,35 H 5,68 N 10,83



830 mg **40** werden im Wasserbad bei 40°C unter ständigem Rühren in 20 ml DMFA gelöst. Dazu gibt man 1,6 g wasserfreies, fein gepulvertes K_2CO_3 und 600 mg Epibromhydrin. Man läßt 24 Stunden reagieren, gießt dann auf 25 ml Eiswasser und stellt mit einigen Tropfen Eisessig auf pH 5 ein. Die weißen Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert.

7. DARSTELLUNG DIMERER PYRROLOPYRIMIDIN-DERIVATE

6,6'-Bis-p-methoxyphenyl-1,1',3,3'-tetramethyl-2,2',4,4'-
tetroxo-7,7'-bi-(1,2,3,4-tetrahydro-5H-pyrrolo-[3,2-d]-
pyrimidin) (**35**)

Weißer Kristalle

Schmp. > 330°C (Äthanol)

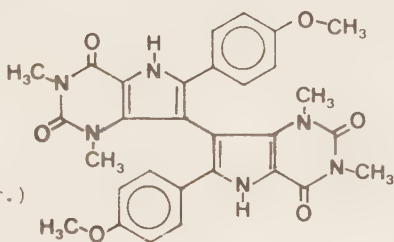
C₃₀H₂₈N₆O₆ (568,6)

Mol.-Masse: 568 (massenspekt.)

Ausbeute: 87 % d. Th.

Ber. C 63,14 H 5,29 N 14,73

Gef. C 62,81 H 5,01 N 14,88



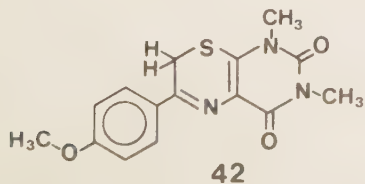
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] 3,1 (s, -CH₃), 3,28 (s, -CH₃)

3,71 (s, -OCH₃), 6,83 (d, J=8 Hz,

4 H, Aromat), 7,37 (d, J=8 Hz, 4H,
Aromat)

13,77 (s, N-H) austauschbar mit D₂O

1 g **42** wird in Xylol gelöst und unter Stickstoff
24 Stunden rückfließend erhitzt. Der sich beim Abkühlen
abscheidende Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert.



p,p'-Bis-p-methoxyphenyl-2,2',4,4'-tetroxo-7,7'-bi-(1,2,3,4-
tetrahydro-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidin (47)

Weißes Pulver

Schmp. $> 330^{\circ}\text{C}$ (Äthanol)

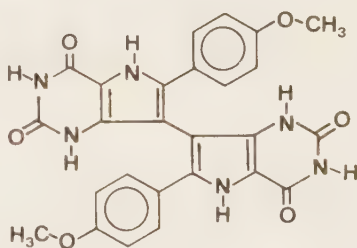
$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_6$ (512,4)

Mol.-Masse: 512 (massenspektr.)

Ausbeute: 77 % d. Th.

Ber. C 60,93 H 3,93 N 16,39

Gef. C 61,07 H 3,97 N 16,38



Nach Methode C werden **2a** und α -Brom-p-methoxy-actophenon
 miteinander umgesetzt. Aus der erkalteten Lösung fällt ein
 weißer Niederschlag, der aus Äthanol umkristallisiert wird.

1,1',3,3'-Tetramethyl-2,2',4,4'-tetroxo-7,7'-bi-(1,2,3,4-
tetrahydro-5H-pyrrolo-[3,2-d]-pyrimidin)-6,6'-di-carbon-
säureäthylester (37)

Weiße Kristalle

Schmp. 290°C (Xylol)

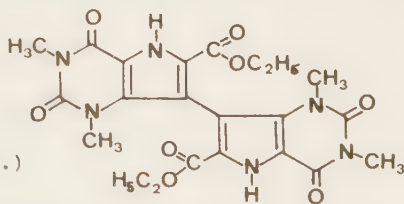
$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_8$ (500,4)

Mol.-Masse: 500 (massenspektr.)

Ausbeute: 96 % d. Th.

Ber. C 52,79 H 4,83 N 16,79

Gef. C 52,56 H 4,78 N 16,64



500 mg **5** werden in Xylol gelöst, unter Stickstoff
 24 Stunden rückfließend erhitzt und der ausfallende
 Niederschlag aus Xylol umkristallisiert.

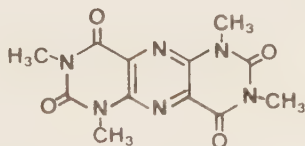
1,3,6,8-Tetramethyl-2,4,7,9-tetroxo-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-
pyrimido-[4,5-g]-pteridin (18)

Grüngelbes Pulver

Schmp. $> 320^{\circ}\text{C}$ (Äthanol)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4$ (304,2)

Mol.-Masse: 304 (massenspektr.)



Ber. C 47,37 H 3,98 N 27,62

Gef. C 46,86 H 4,11 N 27,29

Bei der Umsetzung von **2b** mit **17** in DMSO unter Zusatz von Methylamin wird neben dem erwarteten Pyrimidothiazin **13** eine gelbgrüne Substanz erhalten. **13** ist in Äthanol leicht löslich und läßt sich so von der gelbgrünen Substanz abtrennen, die anschließend aus Äthanol umkristallisiert wird.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) E.C. Taylor und R.W. Hendess, J. Amer. Chem. Soc. 86, 951 (1964)
- 2) K. Anzai, G. Nakamura und S. Suzuki, J. Antibiotics (Tokyo) 10 A, 201 (1957)
- 3) E.C. Taylor und E.E. Garcia, J. Org. Chem. 30, 655 (1965)
- 4) C.A. Nichol in Handbook of Experimental Pharmacology (Heffter-Heubner), Bd. 38/2 S. 441 ff, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1975
- 5) J.F. Henderson und M.K.Y. Khoo, J. Biol. Chem. 240, 3104 (1965)
- 6) A.C. Sartorelli und D.G. Johns, Handbook of experimental Pharmacology, Antineoplastic and Immunosuppressive Agents, Part II, Heffter-Heubner, New Series 38/2, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1975
- 7) J.H. Bowie, A.W. Johnson und G. Thomas, Tetrahedron Letters 1964, 863
- 8) J. Davoll, J. Chem. Soc. 1960, 131
- 9) H. Fenner und H. Motschall, Tetrahedron Letters 44, 4185 (1971)
- 10) H. Fenner, Vortrag "Third International Congress of Heterocycl. Chem.", Sendai/Japan vom 23.-27.8.1971
- 11) F.L. Rose, J. Chem. Soc. 1954, 4116
- 12) J.A. Montgomery und A.G. Laseter, J. Heterocycl. Chem. 9, 1077 (1972)

- 13) W. Pfeleiderer und H. Mosthaf, Chem. Ber. 90, 738 (1957)
- 14) J.A. Montgomery und K. Hewson, J. Org. Schem. 30, 1528 (1965)
- 15) K. Tanaka, T. Sugawa, R. Nakamori, Y. Sanno, Y. Ando und K. Imai, Chem. Pharm. Bull (Tokyo) 12, 1024 (1964)
- 16) K. Imai, Chem. Pharm. Bull (Tokyo) 12, 1030 (1964)
- 17) V. Amarnath und R. Madhav, Synthesis 1974 (12), 838
- 18) W. Pfeleiderer, J.W. Bumting, D.P. Perrin und G. Nübel, Chem. Ber. 99, 3503 (1966)
- 19) W. Pfeleiderer, R. Mengel und P. Hemmerich, Chem. Ber. 104, 2273 (1971)
- 20) W. Pfeleiderer und R. Mengel, Chem. Ber. 104, 2293 (1971)
- 21) H. Fenner, H. Motschall, S. Ghisla und P. Hemmerich, Liebigs Ann. Chem. 1974, 1793-1801
- 22) A. Albert und F. Reich, J. Chem. Soc. (London) 1960, 1370
- 23) Dissertation H.J. Meyer, Freie Universität Berlin (in Vorbereitung)
- 24) Y. Maki, M. Sako und E.C. Taylor, Tetrahedron Letters 45, 4271 (1971)
- 25) E.C. Taylor, C.K. Cain und H.M. Loux, J. Amer.Chem. Soc. 76, 1874 (1954)
- 26) H. Bredereck, I. Henning, W. Pfeleiderer und O. Deschler, Chem. Ber. 86, 845 (1953)

- 27) N. Kornblum, J.W. Powers, G.J. Anderson, W.J. Jones, H.O. Larson, O. Levand und W.M. Weaver, J. Amer. Chem. Soc. 79, 6562 (1957)
- 28) H. Saikachi und J. Matsuo, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 1260 (1968)
- 29) F. Korte, Methodicum Chemicum, Band 5, S. 310/311, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 30) G.P. Hager und C. Kaiser, J. Amer. Pharm. Assoc., 44, 193-196 (1955)
- 31) M. Sekiya und Y. Osaki, Chem. Pharm. Bull. 13(11), 1319-1325 (1965)
- 32) R. Breslow, Angew. Chem. 80, 573 (1968)
Angew. Chem. internat. Edit. 7, 565 (1968)
- 33) R.R. Schmidt, Angew. Chem. 83, 622 (1971)
- 34) R.R. Schmidt und U. Burkert, Tetrahedron Letters 44, 4355-4358 (1973)
- 35) R.R. Schmidt und M. Dimmler, Chem. Ber. 1975, 108 (1)
- 36) R.R. Schmidt und H. Huth, Tetrahedron Letters, 1975 (1)
- 37) S. Senda und K. Hirota, Chem. Pharm. Bull. 22 (11), 2593-2598, (1974)
- 38) Pershin, G.N., Sherbakova, L.J., Zykova, T.N., Sokolova, V.N. (Vses. Nauchno-Issled. Khim. Farm. Inst. im Ordzhonikidze, Moscow, USSR) Farmakol. Toksikol. (Moscow) 1972, 35 (4), 466-471
- 39) S. Sugiura, E. Suzuki, T. Naito und S. Iuone, Chem. Pharm. Bull. 16(4), 741-745 (1968)

- 40) E. Fischer und L. Ach, Liebigs Ann. Chem. 288, 157 (1895)
- 41) W. Traube, B. 33, 1382 und 3035 (1900)
- 42) W. Traube, Liebigs Ann. Chem. 432, 266 (1923)
- 43) I.J. Patscher und M.C. Kloetzel,
J. Amer. Chem. Soc. 74, 1321 (1952)

LEBENS LAUF

21. April 1944	geboren in Sommerfeld/Niederlausitz
Eltern	Herbert Hoffmann Erika Hoffmann geb. Fiedler
1951 - 1955	Volksschule in Oxbüll
1955 - 1964	Gymnasium in Flensburg
20. Februar 1964	Reifeprüfung an der Auguste-Viktoria-Schule in Flensburg
1964 - 1966	Apothekerpraktikantin in der Neuen Apotheke am Kloster in Flensburg
7. März 1966	Pharmazeutische Vorprüfung in Kiel
WS 1967 - SS 1970	Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin
26. Oktober 1970	Pharmazeutische Prüfung an der Freien Universität Berlin
27. Oktober 1971	Approbation als Apothekerin
1. Oktober 1971	Beginn der vorliegenden Dissertation am Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Fenner
seit Oktober 1971	Wissenschaftliche Assistentin am Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin

difo-druck · 8600 bamberg
untere königstraße 30